

LES ECHECS DE LA PÉNICILLOTHÉRAPIE DANS LES ENDOCARDITES MALIGNES

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 7 juillet 1947

PAR

Solange Marie-Antoinette COHEN

Née le 20 avril 1920 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Diplômée de l'Institut de Pédiatrie
et de Puériculture de Marseille,

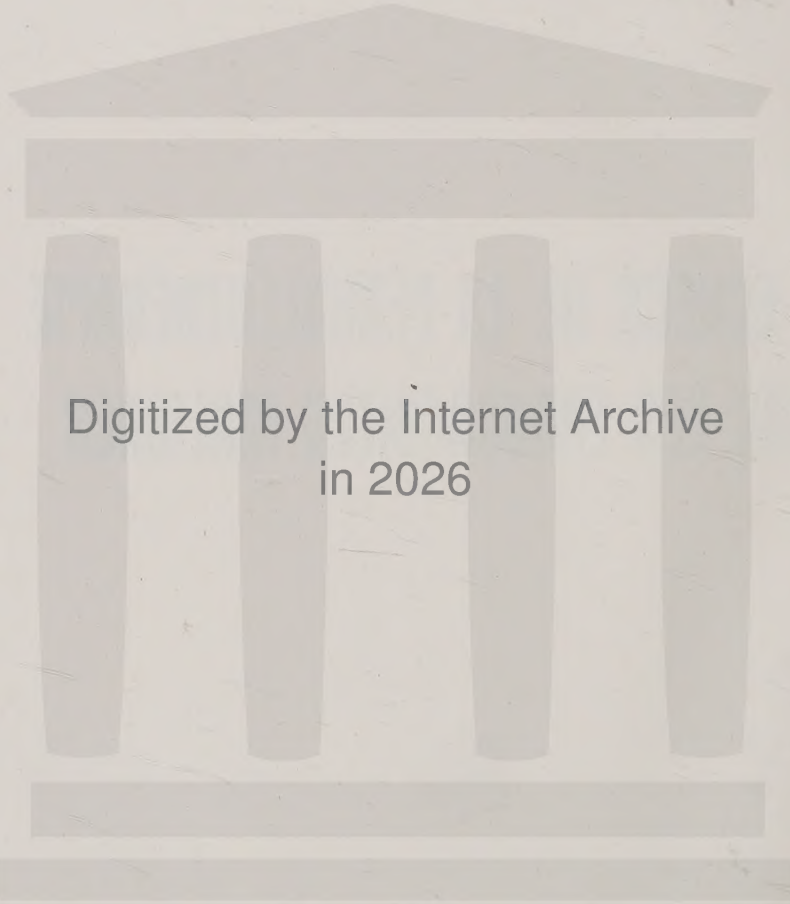
Diplômée de l'Institut Régional d'Etudes Médicales Spéciales
d'Education Physique,

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. MATTEI	Président
		AUDIER	{ Assesseurs
		HECKENROTH	
		RECORDIER	

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur
98, COURS LIEUTAUD
MARSEILLE

**LES ECHECS DE LA PÉNICILLOTHÉRAPIE
DANS LES ENDOCARDITES MALIGNES**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549018_0007

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

LES ECHECS DE LA PENICILLOTHÉRAPIE DANS LES ENDOCARDITES MALIGNES

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 7 juillet 1947

PAR

Solange Marie-Antoinette COHEN

Née le 20 avril 1920 à Marseille (Bouches-du-Rhône)

Diplômée de l'Institut de Pédiatrie
et de Puériculture de Marseille,

Diplômée de l'Institut Régional d'Etudes Médicales Spéciales
d'Education Physique,

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	MM. MATTEI	<i>Président</i>
	AUDIER	} <i>Assesseurs</i>
	HECKENROTH	
	RECORDIER	

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur
98, COURS LIEUTAUD
MARSEILLE

PERSOÑNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : J. ROCHE

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. MOITESSIER,
GAUJOUX, COTTE, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN

Professeurs

Anatomie	SALMON
Anatomie Pathologique et Médecine Expérimentale	CORNIL
Bactériologie	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	OLMER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la	
Nutrition	MONGE
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Médicale Thérapeutique	POINSO
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLETTE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	DUBOULOZ
Professeur sans chaire	BELTRAMI
Professeur sans chaire	BALANSARD
Professeur sans chaire	PIERI
Professeur sans chaire	ARNOUX
Professeur sans chaire	DELPHAUT

Chargés de Cours

Clinique Dermatologique	VIGNE
Clinique de la Tuberculose	BERTHIER

Agrégés en exercice

MM. BRAHIC	MM. GRISOLI
FIGARELLA	HENRY
AUDIER	JOUE
CHOSSON	LAMY
DOR	LENA
IMBERT	J. OLMER
PAILLAS	PICARD
RECORDIER	RANQUE
DERRIEN	VAGUE

Chargés des fonctions d'Agrégés

Physiologie	DONNET
-------------------	--------

Enseignements complémentaires

Anatomie Descriptive	DALMAS
Anatomie Médico-Chirurgicale	BOURRET
Anatomie Générale	JULLIEN
Chimie Minérale	ARNOUX
Chimie Organique	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale Infantile	IMBERT
Clinique Orthopédique	SALMON
Cryptogamie	PELISSIER
Embryologie	ROMIEU
Hygiène et Clinique de la première enfance	BERNARD
Médecine Opératoire	LENA
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Neuro-Psychiatrie	CREMIEUX
Obstétrique	CHOSSON
Pathologie Chirurgicale	LAMY
Pathologie des Vieillards	RAYBAUD
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Propédeutique Chirurgicale	LUCCIONI
Physique Biologique	ROUX
Psychiatrie	ALLIEZ
Radiologie Clinique	MATTËI
Toxicologie	GUILLOT

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE, M.-A. SECHI

Dont l'affection ensoleilla mes jeunes années

A MAMAN

A laquelle je dédie ce modeste travail, en témoignage de ma profonde tendresse et de ma reconnaissance infinie.

Je rends hommage à tous les sacrifices et à toutes les peines que je lui ai causés.

Jamais, je ne pourrai lui témoigner assez d'amour, elle qui n'est qu'amour et indulgence pour moi.

Je veux toujours rester digne d'elle.

A MON PERE

Dont la tendresse a toujours eu un mot d'encouragement au moment de défaillance et m'a fait persévérer dans le noble but que je poursuivais.

Qu'il trouve ici un très faible témoignage de mon affection infinie et de ma reconnaissance,

A MES TANTES : CATHERINE ET MIE

Elles ont été au début de mon existence semblables à des mères, je n'oublierai jamais leur affection, leur bonté et leur dévouement.

A MA TANTE ANGELE

Pour l'affection qu'elle m'a prodiguée, lors de mes études à Montpellier. J'aurai toujours pour elle un attachement infini.

A MON ONCLE LAURENT

En gratitude pour ses témoignages d'affection et de bonté.

A MA COUSINE MARIE-ANTOINETTE

Elle fut et restera toujours pour moi semblable à une douce et aimante petite sœur à qui l'on confie ses joies et ses peines.

A MON COUSIN FRANÇOIS

En remerciement et en hommage à ses bons conseils, à son aide tout au long de mes études.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

AU PRESIDENT DE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES MATTEI

Professeur de Clinique médicale à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Membre correspondant national de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

Nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre Jury de thèse.

C'est dans son service que nous avons recueilli les observations nécessaires à l'élaboration de notre travail.

Nous le remercions de toutes les bontés qu'il a eues tout au long de notre formation médicale, car il nous a appris à réunir la Science et la Pitié.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance infinie.

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE DOCTEUR AUDIER

*Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux*

Qui a eu la bonté de nous donner son appui constant et précieux, pour la réalisation de ce travail. C'est lui qui nous en a donné le titre.

Son indulgence et sa grande patience nous ont été d'un grand réconfort.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et de toute notre sympathie.

MONSIEUR LE DOCTEUR HECKENROTH

*Professeur de Clinique Exotique à la Faculté
Médecin Général Inspecteur
Grand Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait connaître et apprécier un autre aspect de la Médecine : la Clinique Exotique.

Nous lui en gardons une profonde reconnaissance, ainsi que pour toutes les marques de sympathie qu'il a bien voulu nous témoigner.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. RECORDIER

*Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux*

Qui nous a fait profiter de son bel enseignement avec bonté et qui nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GIRAUD

*Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Dont nous avons eu l'honneur de faire
fonction d'Externe.

Nous lui conservons une très grande
reconnaissance de son enseignement et
nous l'en remercions.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROMIEU

*Professeur d'Histologie à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Toute notre reconnaissance et notre
sympathie.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MARSEILLE,
A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUDIBERT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR DOR,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FIGARELLA,
MONSIEUR LE PROFESSEUR FIOLE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR IMBERT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR VAYSSIÈRE.

Dont j'ai eu l'honneur de faire fonction
d'Externe.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARCASSONNE

Dont j'ai eu l'honneur de faire fonction
d'Interne.

A TOUS MES CAMARADES

Introduction

De façon générale, on a l'habitude de ne publier que les succès d'une thérapeutique nouvelle. Nous estimons que l'étude des échecs peut être très instructive.

Il serait sans doute intéressant de connaître à quels facteurs sont dus les échecs de ce traitement, afin d'adopter une conduite thérapeutique nouvelle, dans les cas récalcitrants à la Pénicilline.

1° Dans ce recueil, nous exposerons dans une étude analytique 14 observations d'Endocardite Maligne, traitée par la Pénicilline et dont l'issue fatale a été plus ou moins longue.

2° Ensuite, dans une étude synthétique nous ferons ressortir les causes d'échecs.

De nombreux travaux américains et anglais, parus au cours de ces dernières années, traitent de ce sujet, nous en reparlerons dans notre exposé.

PREMIÈRE PARTIE

Etude analytique de 14 observations

Depuis 1945, nous avons recueilli dans le service de M. le Professeur MATTEI, 14 cas d'Endocardite maligne ayant été traitée par la Pénicilline et dont l'issue fut fatale.

Nous examinerons successivement :

- 1° Les lésions valvulaires des différents cas ;
- 2° La part du R.A.A. dans les Endocardites malignes ;
- 3° Les circonstances étiologiques ;
- 4° L'hémoculture ;
- 5° Les formes cliniques ;
- 6° Le mode de décès ;
- 7° Durée de l'évolution ;
- 8° La quantité totale de Pénicilline et les doses journalières ;
- 9° Les effets de la Pénicilline sur la courbe thermique.

1° — Les lésions valvulaires

Tout d'abord, il faut noter que sur les 14 observations, nous avons à peine un seul cas, M. Car..., 38 ans, dont les manifestations cliniques n'ont traduit aucun signe d'altération valvulaire.

Par contre, nous avons 3 observations : Mme Par..., 41 ans; M. Sav..., 43 ans ; Mlle Aur..., 30 ans, dont les signes d'auscultation ont révélé une *insuffisance mitrale pure*.

Ensuite, nous notons 1 cas de *rétrécissement mitral pur* : Mme Cas..., 49 ans.

Nous avons 1 cas de *rétrécissement aortique* : Mme Bou..., 46 ans.

2 cas de *rétrécissement et d'insuffisance aortique associés* : M. Bom..., 37 ans, Mme Adr..., 21 ans. Ce dernier cas fut vérifié anatomiquement « post-mortem ».

Nous avons encore 1 cas d'*insuffisance mitrale associé à un rétrécissement aortique* : M. Cap..., 12 ans 1/2.

1 cas d'*insuffisance mitrale associé à un rétrécissement et d'insuffisance aortique* : Mme Chan..., 23 ans.

1 cas de *rétrécissement aortique plus rétrécissement mitral* : M. Sic..., 32 ans.

1 cas d'*insuffisance aortique plus une insuffisance mitrale* : M. Muz..., 25 ans.

Enfin, 2 cas de *rétrécissement mitral plus rétrécissement et insuffisance aortique* : M. Vel..., 49 ans ; M. Mar..., 21 ans, ce dernier a pu être vérifié post-mortem.

Nous avons remarqué la fréquence assez grande des lésions sigmoïdiennes cicatricielles et des lésions associées.

2° — La part du Rhumatisme articulaire aigu dans l'étiologie des endocardites malignes

Sur nos 14 observations, nous comptons 10 cas qui ont présenté dans leurs antécédents pathologiques des crises de RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU très intenses :

M. Mar...,	1 an avant les phénomènes infectieux.		
Mme Par...,	2 mois	»	»
M. Sic...,	2 mois	»	»
Mme Cha...,	11 ans	»	»
Mme Cas...,	15 ans	»	»
M. Bom...,	17 ans	»	»
M. Vel...,	15 ans	»	»
Mme Sav...,	15 ans	»	»
Mlle Aur...,	4 ans	»	»
M. Muz...,	15 ans	»	»

3° — Circonstances étiologiques récentes

Nous avons un cas, M. Car..., dont l'Endocardite est apparue sans étiologie bien nette ; il n'avait pas présenté de R.A.A. : Endocardite d'allure primitive.

Nous constatons que le R.A.A. existe dans 71 % des cas. Les 3 autres cas d'Endocardite se sont développés à la suite de circonstances bactériennes évidentes :

2 cas : Mme Adr..., 1 mois après un avortement, se compliquant de thrombose cérébrale avec hémiplégie ; Mlle Aur..., 2 mois après un avortement, chez un sujet ayant eu une crise de R.A.A. Le troisième cas est survenu chez un garçonnet de 12 ans 1/2 : M. Cap..., 2 mois après une *scarlatine bénigne*

Dans ces 3 derniers cas, nous avons une porte d'entrée pour le streptocoque.

4° — L'hémoculture

Que devient l'HÉMOCULTURE, dans toutes nos observations ? Nous avons exactement 7 résultats positifs sur 14, c'est-à-dire 50 % des cas.

Ce qui nous frappe, c'est la bactériémie existant dans nos 3 cas, dont la porte d'entrée du streptocoque est connue, à la suite d'un avortement dans 2 cas, d'une scarlatine dans un autre cas.

Nous avons encore 4 *hémocultures positives* chez des sujets déjà atteints de R.A.A. : Mar..., Par..., Cha..., Muz...

Les 7 autres cas ont toujours eu une hémoculture négative.

5° — Les formes cliniques

Nous distinguerons deux formes cliniques évolutives :

- a) La forme SUBAIGUE ;
- b) La forme A MARCHE LENTE ;
- c) Une forme *symptomatique* : la forme ASYSTOLIQUE.

a) FORME SUBAIGUE. — Nous classons 3 cas sous cette rubrique, ce sont : Cap..., obs. N° 2 ; Cha..., obs. N° 6 ; Cas..., obs. N° 12.

b) FORME A MARCHE LENTE. — 4 cas.

Ces formes traînantes comprennent : un cas guéri apparemment, qui, après quelques mois de bonne santé, mourut en quelques heures, d'œdème aigu du poumon ; il s'agit d'Adr..., N° 5.

Ensuite nous avons Mar..., N° 4, qui a été suivi pendant un an dans le service, présentant des alternatives d'apyrexie et de fièvre. Sic..., N° 8 ; Sav..., N° 11, étaient dans le même cas.

c) FORME ASYSTOLIQUE. — 7 cas : Par..., N° 1 ; Aur..., N° 3 ; Vel..., N° 7 ; Bou..., N° 9 ; Car..., N° 10 ; Bom..., N° 13 ; Muz..., N° 14.

Elle est caractérisée par la prédominance de l'insuffisance cardiaque ; c'est une *asystolie fébrile*.

6° — Le mode de décès

En général, ces malades ne meurent pas de septicémie due à la virulence de strectocoque viridans. La clinique et les deux nécropsies nous confirment la façon de mourir de ces malades. C'est l'insuffisance cardiaque qui emporte le malade dans la majorité des cas.

Il en est ainsi, pour les observations d'Adr..., morte après œdème aigu du poumon par asystolie ;

Par...,	obs. 1 :	mort en <i>asystolie</i> .
Aur...,	» 3 :	» »
Cap...,	» 2 :	» »
Mar...,	» 4 :	» »
Vel...,	» 7 :	» <i>œdème aigu du poumon</i> .
Cha...,	» 6 :	» <i>asystolie</i> .
Bouz...,	» 9 :	» »
Car...,	» 10 :	» »
Cas...,	» 12 :	» »
Bom...,	» 13 :	» »
Muz...,	» 14 :	» »

2 modes de mort différents : Sic..., obs. 8, par thrombose cérébrale ; Sav..., obs. 11, par mort subite.

7° — La durée de l'évolution

L'évolution est très variable. Nous avons, sur 14 cas mortels, 6 cas d'Endocardite à marche lente : Mar..., décédé après 2 ans d'évolution ; Sic..., décédé après 20 mois d'évolutions ; Adr..., décédée après 19 mois d'évolution ; Say..., décédée après 11 mois d'évolution ; Bou..., décédé après 10 mois d'évolution ; Muz..., décédé après 7 mois d'évolution.

Les 8 autres cas sont décédés dans une période allant de 2 à 4 mois.

8° — La quantité totale de Pénicilline et les doses journalières

Au début de la création du Centre de Pénicillothérapie à Marseille, la Pénicilline arrivait en quantité très limitée et on l'appliquait parcimonieusement aux malades.

C'est ainsi que nous pouvons constater des doses quotidiennes presque insignifiantes, comme 30.000 ou 100.000 unités par jour, alors qu'aujourd'hui, l'on fait facilement 1.000.000 et 2.000.000 d'unités.

Quoi qu'il en soit, chez les malades qui nous intéressent, les doses quotidiennes ont varié, suivant l'époque de la Pénicillothérapie.

Ainsi, chez nos premiers malades soignés en 1945, la dose la plus basse fut 25.000 U/jour, la dose quotidienne habituelle était 100.000 U/jour :

Par... a reçu une dose totale de 4.600.000 U. ; Cap... a reçu une dose totale de 4.337.000 U. ; Aur... a reçu une dose totale de 6.720.000 U. ; Cha... a reçu une dose totale de 7.300.000 U. ; Adr... a reçu une dose totale de 15.360.000 U. ; Mar... a reçu une dose totale de 134.200.000 U.

Comme on peut le voir chez Adr..., la dose journalière a atteint 400.000 U/jour ; chez Cap... : 500.000 U/jour ; Mar... a subi plusieurs traitements, dont le dernier en décembre 1946, a atteint 1.000.000 U/jour.

Mais dans l'ensemble, ces 6 malades furent traités avec des doses inférieures à celles des Américains, qui se permettent d'aller jusqu'à 15.000.000 U/jour.

Les autres malades :

Car...	a reçu une dose totale de	38.550.000 U.
Bom..., »	»	21.600.000 U.
Cas..., »	»	29.850.000 U.
Vel..., »	»	37.300.000 U.
Muz..., »	»	60.000.000 U.
Bou..., »	»	63.500.000 U.
Sav..., »	»	71.260.000 U.
Sic..., »	»	159.750.000 U.

Les doses quotidiennes varient ici de 500.000 à 1.000.000 U/jour, mais avec une prédominance des doses fortes de 1.000.000 et quelquefois 2.000.000, mais cette dernière quantité n'a été donnée que dans 3 cas : Sic... ; Sav... ; Bou...

Précocité du traitement

Chez la majorité des malades, c'est-à-dire dans six cas, c'est deux mois après les symptômes de la maladie qu'on a commencé la pénicillothérapie.

Ce fut ainsi chez : M. Cap..., Mme Par..., Mme Ch..., M. Boum..., M. Vel..., Mlle Aur...

Le traitement a été commencé 1 mois après chez : Mme Adr..., M. Car..., M. Cas... ; 4 mois après chez M. Muz... ; 7 mois après chez M. Sav..., M. Bon... ; 15 mois après chez M. Sic... ; 16 mois après chez M. Mar...

9° — Les effets de la Pénicilline sur la courbe thermique

D'une façon générale, nous pouvons dire, après avoir consulté les différentes courbes de température, que nous donnons avec les observations, que dès les premières injections de Pénicilline, la température a subi une chute aux environs de 37°, alors qu'initialement dans tous les cas, elle oscillait entre 38° et 39°.

Cette rémission persiste entre 4 et 10 jours, puis la fièvre remonte aux environs de 38° avec des dénivélations importantes ; c'est la « *phase fébrile intermédiaire* » de DONZELOT.

Une dizaine de jours après, la fièvre diminue encore pendant une huitaine, pour regagner de nouveau, ou bien apyrexie, hypothermie et mort en asystolie.

Nous avons remarqué, dans certains cas, où la dose de Pénicilline a été doublée, que l'apyrexie suit cette augmentation.

Cette amélioration ne dure malheureusement pas. Dès que l'insuffisance cardiaque était décelée par la Clinique, on institua parallèlement à la Pénicilline, un traitement tonique cardiaque.

Dans l'observation d'Adr..., nous avons constaté une apyrexie complète pendant 1 an, lorsqu'elle est morte en quelques heures, d'*Cedème Aigu du Poumon*.

Observations

1^{ère} OBSERVATION

M^{me} PAR... EUGÉNIE, épouse STU..., 41 ans, ménagère.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Depuis mars 1945, elle a de la fièvre avec des frissons : 38°5 - 39° dans la journée, pour redescendre à 37°5 le lendemain matin.

Au mois d'avril, le médecin constate un souffle systolique de la pointe, avec propagation dans l'aisselle.

Au mois de mai : 40° le soir, 38° le matin ; sueur nocturne, *dyspnée d'effort* avec étourdissement dans la station debout, *crise de R.A.A.* Son état s'aggravant, elle entre à l'*Hôpital d'Aix* le 27 mai 1945. Là-bas, les médecins ont constaté le même *souffle systolique de la pointe*, s'irradiant dans l'aisselle.

Aux poumons : matité des deux bases, diminution des vibrations avec obscurité respiratoire, égophonie. Le salicylate de soude et la digitaline sont sans résultat.

Le 5 juin 1945, *l'hémoculture se révèle positive au streptocoque* : 5 gr. de Thyazomide pendant 3 jours font baisser la fièvre à 37° pendant 4 jours puis, remonte brusquement à 41° et redevient oscillante comme avant.

Le 18 juin 1945 on transporte la malade dans le service du Professeur MATTEI pour lui appliquer la *Pénicilliothérapie*.

ANTÉCÉDENTS : Rougeole, deux enfants en bonne santé ; séjour en Algérie, pas de paludisme.

Examen le 18 juin 1945. — Appareil pulmonaire : matité plus franche à droite qu'à gauche. Silence respiratoire à la base droite. Egophonie, signe de la dénivellation à droite. *Pouls* rapide : 120 ; *T. A.* : 12-5 ; *Cœur* : souffle systolique de la pointe, s'entendant aussi à la base, s'irradiant vers l'aisselle ; *Rate* : percutable ; *Foie* et *Système nerveux* : normaux.

Examen de laboratoire. — Urines : albumine et sang : 0.

Revue le 3 juillet 1945 : Brusque aggravation, avec 36°5 de température. Douleurs dans l'hypocondre droit, avec dyspnée. On constate une très grosse tumeur, occupant l'hypocondre droit, le flanc droit, et descendant jusqu'à la crête iliaque, donnant le contact lombaire et le signe du ballottement, très douloureuse à la palpation. Il semble bien que ce soit le foie, dont on sent le bord inférieur tranchant.

Revue le 6 juillet 1945 : La malade est presque comateuse. Dyspnée très intense. Râles de stase aux bases pulmonaires. *Une saignée* améliore nettement la malade et le foie diminue de volume.

Revue le 10 juillet 1945 : Dyspnée avec épanchement pleural : la ponction pleurale a ramené 200 cc.

Examen du sang : Globules rouges : 2.750.000.

Globules blancs : 12.400.

Hémoglobine : 70 %.

Décès le 21 juillet 1945 : en asystolie.

TRAITEMENT : Pénicilline : Dose totale : 4.600.000 unités.

Dose quotidienne : 160.000 unités.

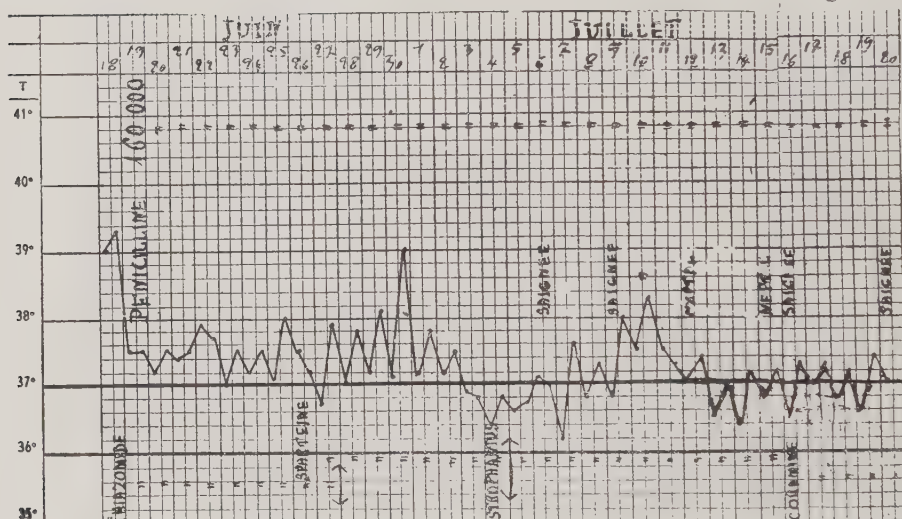
Thyazomide : du 18 au 28 juin.

Spartéine : du 26 juin au 4 juillet.

Saignées : 350 cc. le 6 juillet, 100 cc. le 9 juillet,

30 cc. le 10 juillet, 150 cc. le 16 juillet,

150 cc. le 20 juillet.



2^e OBSERVATION

M. CAP... JEAN, âgé de 12 ans 1/2, écolier.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — A présenté le 23 juillet 1945, une scarlatine assez bénigne, qui a régressé après une semaine ; quelques jours de convalescence, puis apparition d'une adénite cervicale modérée, disparaissant après 10 jours de sulfamides. Bon état général. Brusquement crise de dyspnée nocturne, le médecin constate l'existence d'un souffle cardiaque, qui disparaît quelques jours après.

Le 20 septembre 1945, il présente une Hématurie en même temps qu'un souffle cardiaque beaucoup plus intense que le précédent.

ANTÉCÉDENTS : Otites chroniques, avec évidemment pétomastoidien en 1940, suivi d'un autre quelques semaines après.

Examen le 27 septembre 1945. — Le malade entre à l'hôpital, il est très pâle et asthénique. Appareil pulmonaire : normal, Pouls normal. T. A. : 9,5 - 4,5. Cœur : souffle systolique à la pointe et à la base, irradiation sus-sternale, intense, râpeux. Appareil digestif et

Système nerveux : normaux. *Doigts hippocratiques* ; a eu quelques nodules non douloureux aux extrémités digitales, qui ont disparu.

Examen sanguin : Globules rouges : 2.750.000.

Globules blancs : 8.000.

Hémoculture : positive au streptocoque. *Azotémie* : 1,30 grammes. *Urines* : albumine : 3 grammes ; sucre : 0.

Revu le 5 octobre 1945 : Perfusion de Pénicilline.

Décès le 17 octobre 1945, après avoir présenté une phlébite au bras gauche.

TRAITEMENT : *Pénicilline* : Dose totale : 4.337.000 U.

Dose quotidienne : de 37.500 à 200.000 U

Une seule fois il a reçu 500.000 U.

3^e OBSERVATION

M^{lle} AUR... SIMONE, âgée de 30 ans, vendeuse.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le 24 août 1945 a eu un *avortement provoqué*, nécessitant un curettage. Les 11 jours qui suivirent furent sans fièvre, mais ensuite sa température monta à 39° et continua à osciller, entre 37°4 et 39°, durant 3 semaines. La fièvre a atteint même 40°.

En même temps, elle présentait de l'anorexie, des nausées, de l'amaigrissement, surtout 15 jours avant son entrée à l'hôpital. Elle est très pâle.

Les sulfamides n'ont aucune action sur la fièvre.

ANTÉCÉDENTS : Pleurésie purulente à 6 ans et depuis elle aurait une insuffisance mitrale.

Crise de R.A.A. il y a 4 ans ; 2 sœurs décédées de congestion pulmonaire ; père et mère en bonne santé.

Examen le 9 octobre 1945. — *T. A.* : 9-5. *Cœur* : souffle systolique de la pointe. *Poumons* : rien à signaler. *Abdomen* et *foie* : normaux. *Rate* : percutable. *Système nerveux* : normal.

5 octobre 1945 : *Sero-diagnostic de WIDAL* : négatif.

Sero-diagnostic de WRIGHT : négatif.

Urines : albumine et sang : 0.

Revue le 2 novembre 1945 : *Cœur* : rythme mitral net, avec frémissement cataire, roulement diastolique, claquement de la mitrale, souffle systolique de la pointe, le claquement de la base est net. *T. A.* : 10,5 - 6.

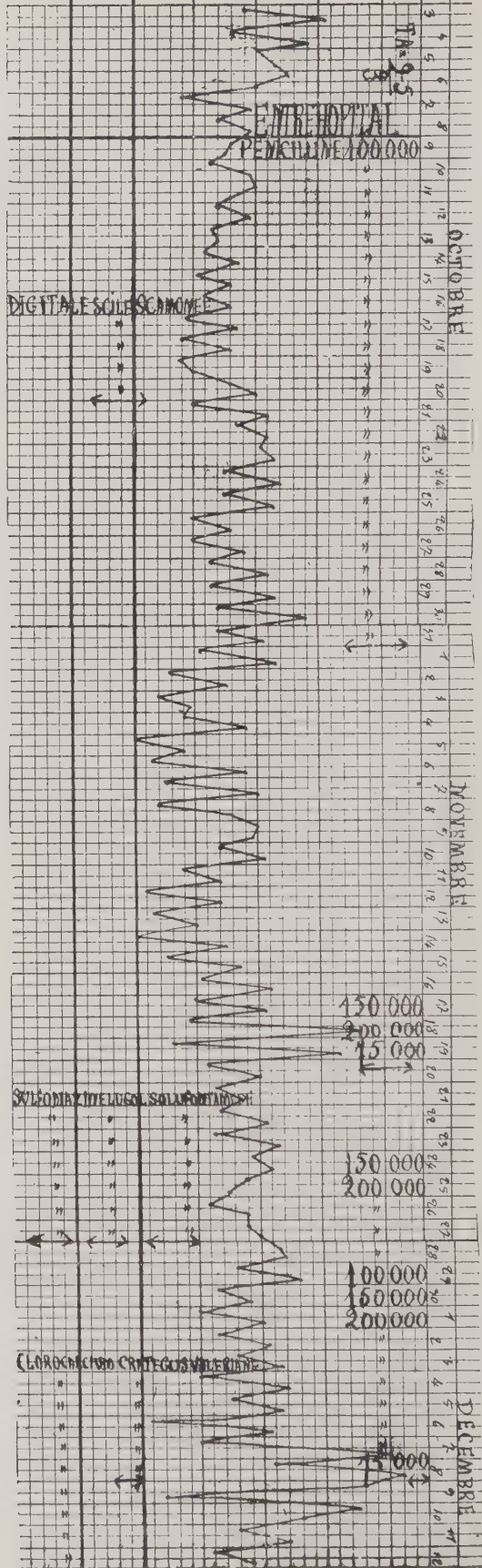
Revue le 15 novembre 1945 : *Pseudo-paranis* d'OSLER au niveau de la paume à gauche, de la pulpe du médius à droite. Ceci se serait déjà produit, au mois d'octobre.

Après un arrêt de 15 jours de Pénicilline, on recommence l'administration, devant l'ascension de la température.

Le 20 novembre 1945 : *l'Hémoculture est positive au staphylocoque doré*.

Revue le 5 novembre 1945 : *Cœur* : signes variables entre le souffle systolique net et isolé, et le rythme mitral avec souffle systolique discret.

Revue le 30 novembre 1945 : La malade signale une douleur, dans l'hypocondre gauche, à type de gêne. *La matité splénique* a



largement augmenté, percutable sur 7 travers de doigts. Palpation difficile mais la rate paraît dépasser le rebord costal.

Dans la soirée, le souffle systolique avait reparu.

Revue le 12 décembre 1945 : La malade est dans un état lamentable, ses parents la transportent chez elle et elle meurt 8 jours après.

Décès le 20 décembre 1945 : en asystolie (insuffisance cardiaque).

TRAITEMENT : *Pénicilline* : Dose totale : 6.720.000.

Dose quotidienne : 75.000 à 200.000 U.

Autres médicaments :
Teinture de digitale.
» » scille.
» » scammonée.

du 16 au 21 octobre. Sulfamides du 20 au 28 octobre ; sulfadiazine, Lugol, solufontamide, du 21 novembre au 29 novembre ; Cratégus, Valériane, du 2 décembre au 13 décembre ; Chlorure de calcium, du 3 au 13 décembre.

4^e OBSERVATION

M. MAR... RENÉ, manoeuvre, âgé de 21 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Parti en Allemagne en mars 1943, son état était excellent ; ce n'est qu'en février 1944 que débute une dyspnée, assez importante.

En novembre 1944, il présente une crise de *rhumatisme articulaire aigu*, douleurs à prédominance nocturne.

En février 1945, sa dyspnée augmente de plus en plus, et à partir de son retour d'Allemagne, en avril 1945, il ne peut plus travailler. D'ailleurs, il passe à ce moment une visite médicale, et le médecin constate une « *maladie mitrale* » avec *hypertrophie des cavités droites*.

Le 17 novembre 1945, il entre à l'hôpital, avec une dyspnée d'effort et des palpitations persistantes. Mauvais état général, il a perdu 14 kgs en 2 ans. Pâleur, asthénie, la température n'a pas été prise.

ANTÉCÉDENTS : Séjour au Maroc jusqu'à l'âge de 7 ans ; torticoli congénital ; rougeole à 9 ans ; congestion pulmonaire en octobre 1945. Père inconnu ; mère décédée, à 59 ans, de congestion cérébrale ; une sœur au B. S. ; 2 sœurs jumelles, décédées à 3 et 4 ans.

Examen le 17 novembre 1945. — Mauvais état général ; le malade est pâle, anémique, il présente de l'hippocratisme digital très marqué. *Fièvre* : 38°. *Pouls* : 80. *T. A.* : 11-6,5. *Cœur* : frémissement diastolique, suivi d'un choc systolique. *A la pointe* : roulement diastolique, avec un souffle présystolique ; éclat du premier bruit. *A la base* : dédoublement du deuxième bruit. *Radioscopie* : dilatation modérée des cavités droites. Arc moyen gauche un peu saillant. Grosse hypertrophie ventriculaire gauche.

Poumons : submatité à la base droite, murmure vésiculaire diminué, vibrations exagérées. *Appareil digestif* : *Foie* : normal. *Rate* : largement percutable. *Système nerveux* : normal. *Séro-diagnostic de WRIGHT* : négatif. *Azotémie* : 0.40. *B. W.* : négatif. *Urines* : présence d'hématies.

Revu le 13 décembre 1945 : Même état général : Fièvre : 37°5-38°5 oscillante. *Cœur* : rythme de rétrécissement mitral. *Rate* : percutable, sur trois travers de doigts. De plus elle est palpable.

Revu le 30 janvier 1946 : Douleur dans l'hypocondre gauche. Hémoculture : négative.

Revu le 6 février 1946 : Douleur disparaît. *Hémoculture* : positive, chaînette de streptocoque, entérocoque.

Revu le 26 février 1946 : souffle systolique de la pointe. *Urines* : albumine : 0,80 ; présence d'hématies ; quelques leucocytes ; cristaux d'oxalate de chaux.

Revu le 1^{er} mars 1946 : A la base : s. systolique, montant vers la sous-clavière droite ; s. diastolique, montant vers le bord gauche du sternum. A la pointe : rythme mitral, B2 assourdi. Souffle systolique s'irradiant vers l'aisselle. Frémissement cataire diastolique.

Examen du sang : Globules rouges : 2.930.000.

Globules blancs : 3.000.

Revu le 24 mars 1946 : Douleur violente du rein droit, sensible à la palpation, ainsi qu'aux points urétéraux. Pas de trouble urinaire. *Faux panaris*.

Revu le 22 mai 1946 : Le malade est apyrétique. Bon état général, très bon appétit. *Rate* : percutable sur 2 travers de doigts. *Foie* : normal. *Cœur* : même signe d'auscultation. Globules rouges : 5.070.000 au lieu de 3.250.000 en mars 1946 ; globules blancs : 4.400 au lieu de 3.200

Revu le 27 juillet 1946 : *Urines* : albumine : 1,40 grs ; sucre : 0 ; hématies : 1/50 ; leucocytes très rares isolés. Numération et formule : globules rouges : 5.470.000 ; globules blancs : 4.200.

Revu le 31 juillet 1946 : Le malade sort de l'hôpital, mais retourne 4 jours après, avec des douleurs angorales, s'irradiant dans le bras gauche. Douleur à type de panaris à l'auriculaire droit. *Fièvre* : 38° avec asthénie. Dyspnée d'effort très intense. *Cœur* : souffle systolique à la pointe, violent, en jet de vapeur, se propageant dans l'aisselle et dans le dos. *Dédoublement du deuxième bruit* à la base. *Poumons* : respiration soufflante dans tout l'hémi-thorax gauche, quelques râles mouillés à la base gauche, surtout perceptibles après la toux. *Rate* : percutable sur 3 travers de doigts.

Revu le 19 août 1946 : Fond d'œil droit : embolie de l'artère rétinienne inférieure, qui paraît grêle. Œdème du segment inférieur de la rétine. A l'examen : diminution du champ visuel à la partie inférieure.

Revu le 24 septembre 1946 : Docteur OURGAUD : Fond d'œil : les artères restent extrêmement fines, disparition de l'œdème rétinien. Champ visuel paraissant normal. *spasme artériel rétinien*.

Revu le 28 septembre 1946 : Après une journée passée chez lui, le malade revient dans le service, très dyspnéique, avec une fièvre à 38°6. *Cœur* : tachyarythmique, pouls à 120, rougeur de la gorge. *Poumons* : râles ronflants du poumon droit, en avant sous-crépitaux à la base axillaire, du même côté.

Quinicaïne. On reprend la Pénicilline, car fièvre à 39°4. Dans la nuit du 29 au 30 septembre, épistaxis de moyenne importance, amenant une amélioration de la dyspnée dans la matinée.

Rate percutable sur deux travers de doigt.

Revu le 21 octobre 1946 : Le malade se plaint de palpitations. Tachycardie et extrasystole. T. A. : 14-5.

Revu le 4 décembre 1946 : La fièvre augmente. Dyspnée, cyanose. Frottements pleuraux à la base droite. Pouls très rapide, irrégulier. Une saignée de 200 cc. soulage le malade.

Revu le 5 décembre 1946 : Foyer de râles au sommet droit. Cœur : rythme à trois temps, avec salves d'extrasystole, alternantes. Souffle systolique. T. A. : 12,5-7,5. Dénivellation de matité, indiquant une petite lame liquide à droite.

Revu le 7 décembre 1946 : Fonctions pleurales : 500 cc. de liquide clair soulageant le malade.

Revu le 10 décembre 1946 : Diurèse très abondante, très chargée, albuminurique.

Vomissements bilieux incessants pendant la nuit. Cœur : bruit de galop. Expectoration abondante, spumeuse. Saignée 100 cc.

Gros foie, douloureux.

Revu le 15 décembre 1946 : Depuis trois jours, le malade baisse progressivement, asthénie et somnolence, tension artérielle 10, minima imprenable. Refroidissement des extrémités.

Dans l'après-midi, hémoptysie légère de sang rouge, spumeux, 200 grs au maximum.

Décès le 16 décembre 1946, dans la nuit, à 2 heures du matin.

TRAITEMENT : *Pénicilline* : Dose totale : 134.200.000 U.

Dose quotidienne : 100.000 à 1.000.000 U

Strophantus, Ouabaïne, Quinicardine.

NÉCROPSIE. — Le cœur apparaît volumineux, dans un sac péricardique, modérément distendu par un épanchement hématurique de 20 cc. environ.

A l'ouverture du sac, la surface des feuillets séreux est indemne, et l'oreillette droite apparaît très volumineuse. L'ouverture de l'oreillette gauche ne montre aucune coagulation inflammatoire dans sa cavité, mais révèle l'épaississement des replis valvulaires, dont le rebord est dur, criant presque sous la pince, avec rétraction marquée des cordages tendineux.

On ne voit, à la surface des replis mitraux, aucune modification. La face infundibulaire de la grande valve présente, entre les cordages tendineux épaissis, de petites verrucosités dures. L'orifice aortique se présente normal, mais le bord libre des sigmoïdes est dur, épaissi, modérément éversé, de teinte hémorragique. Une des trois sigmoïdes présente, sur son bord libre une verrucosité à aspect de papillon, solidement pédiculé, mais faisant saillie nettement dans la lumière de l'orifice. Le reste du canal de l'aorte est intact. L'orifice des coronaires est tout à fait libre pour la coronaire antérieure, celui de la postérieure s'ouvre en arrière de la sigmoïde la plus altérée, dont le dur épaississement boursoufflé la cache à nos yeux.

L'endocarde pariétal du cœur est indemne. Le tronc aortique de même, depuis la face artérielle des sigmoïdes.

Distension marquée de l'oreillette droite et du ventricule droit, mais intégrité complète de l'endocarde auriculaire droit de l'appareil valvulaire tricuspidien et de l'endocarde ventriculaire droit.

Le tronc et les branches de l'artère pulmonaire sont normaux,

Le tissu cellulaire médiastinal est normal aussi et les ganglions médiastinaux notamment sont sensiblement hypertrophiés. Certains arrivent à atteindre le volume d'un gros haricot. On ne voit dans aucun d'eux, de foyer de suppuration.

Foie volumineux et dur. 1 kg 800. Capsule épaissie. Aspect typique de foie muscade. A la coupe : contraste entre les tuniques congestionnées et les autres.

Poumon gauche normal. *Poumon droit* turgide, avec plèvre très épaissie. Densifications du parenchyme pulmonaire qui ont, pour la plupart, l'aspect de petits infarctus et donnent à la tranche, une allure pavimenteuse.

Rate volumineuse, mais sa surface est lisse, normale et de teinte homogène. Périplénite modérée au niveau du pôle supérieur ; 300 grs. Le parenchyme de la rate est ferme, ponctué de nombreux corpuscules de Malpighi visibles.

Rein droit : 250 grs, le rein se décortique assez bien.

Rein gauche : 240 grs. Même aspect que le droit.

Tube digestif et mésentère normaux.

Surrénale droite : 8 grs. Macroscopiquement normale.

5° OBSERVATION

M^{me} ADR... MIREILLE, 21 ans, ménagère.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — 10 octobre 1945, avortement provoqué de 3 mois. 10 novembre 1945, fièvre 39°-38°. Teint pâle. Douleurs dans les deux mollets.

ANTÉCÉDENTS : Fièvre de Malte. Août 1945, avortement. Octobre 1945, avortement. 3 novembre 1945, hémiplegie brutale à gauche.

Souffle d'insuffisance aortique. B V. : négatif. Urée 0,30. Le 4 novembre 1945, réactions méningées. Signes cardiaques variables. Le 8 novembre 1945, abcès de fixation. L. C. R. éléments : 18 ; albumine : 0,56 ; sucre : 0,50. Le 21 novembre 1945. *Hémoculture positive* au *streptocoque viridans* (Prise de sang en apyrexie). Elle est envoyée dans le service.

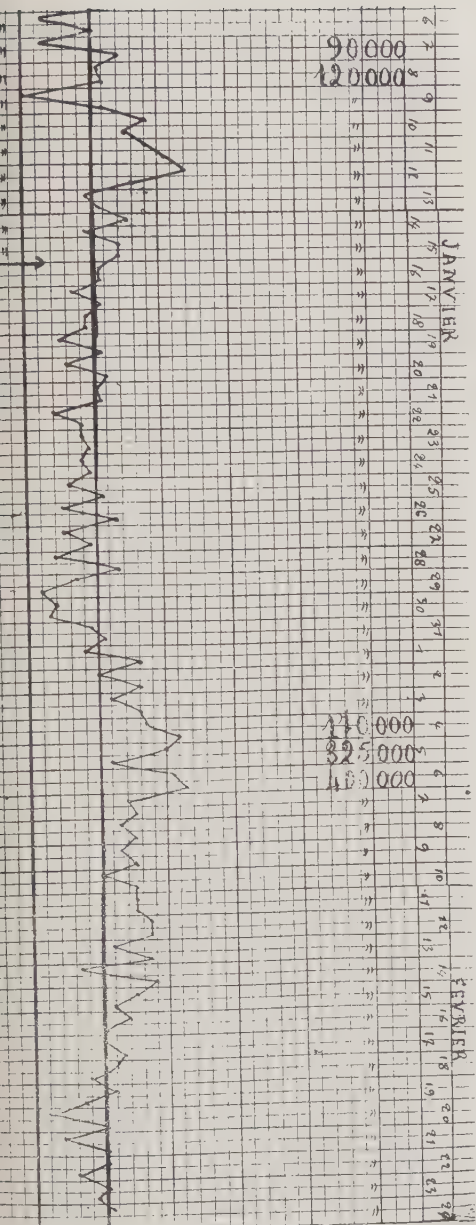
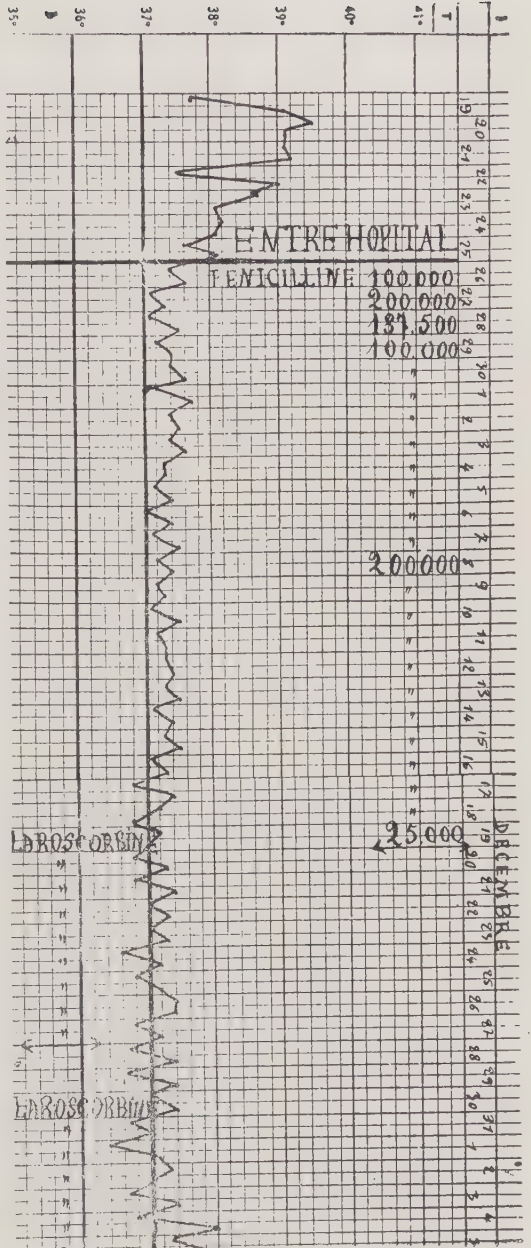
Examen le 22 novembre 1945. — Malade non amaigrie, cicatrices de brûlure à l'abdomen.

Hémiplegie gauche. *Appareil cardio vasculaire* : *Pouls*, 100 ; *T. A.*, 12,5-6. *Cœur* : frémissement diastolique précordiale. A la base : souffle diastolique assez intense ; souffle systolique. A la pointe : souffle systolique ; roulement diastolique. *Rate* : normale. *Foie* : douloureux. Fosse lombaire droite moins libre qu'à gauche, non douloureuse. Adénopathie douloureuse à l'aîne et dans les aisselles. *Système nerveux* : hémiplegie spasmodique gauche avec prédominance au membre supérieur gauche. *Appareil pulmonaire* : base droite un peu submate. Râles ronflants diffus.

Revue le 29 novembre : Globules rouges : 3.750.000 ; globules blancs : 4.200 ; hémoglobine : 70 %.

Revue le 26 décembre : La fièvre tombe, puis remonte le 4 février, pour redescendre à nouveau.

Revue le 11 mars 1946 : Toux et expectoration muco-purulente. Petit foyer congestif de la base droite.



Revue le 25 mars 1946 : Bon état général, expectoration verdâtre. *Cœur* : double souffle de la base râpeux, se propage vers la pointe. *Poumons* : légère submatité de la base droite, quelques râles ronflants aux bases.

La malade sort de l'hôpital, mais retourne 14 mois après.

Revue le 13 mai 1947 : Œdème des membres inférieurs. Entre temps, elle a eu une crise d'appendicite. Dyspnée d'effort, douleurs à type de fourmillement dans les jambes. Pas de fièvre. Double souffle de la base. Galops.

Appareil digestif : Rate : percutable. *Poumons* : respiration rude dans les deux plages. Abolition du murmure vésiculaire à la base droite ; râles crépitants au-dessous de la pointe de l'omoplate droite. *Système nerveux* : séquelles d'hémiplégie gauche. *Urine* : albumine, 1 gr. 50.

Décès le 16 mai 1947, subitement dans la nuit, après une courte crise d'œdème aigu du poumon en apyrexie.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 15.360.000 U.

Dose quotidienne : 25.000 à 400.000 U.

Solucamphre - Thiazomide - Laroscorbine - Sulfadiazine - Inophyline.

NÉCROPSIE. — Eviscération totale, la masse viscérale abdominale est gorgée de sang. Ascite et hydrothorax bilatéral. Hystérectomie. Prise du cerveau.

Cœur : hypertrophie marquée du ventricule gauche et dilatation des cavités droites. Orifices pulmonaires, mitral et tricuspïdien normaux.

Orifice aortique : aspect blanchâtre et légèrement épaissi de l'infundibulum sus-sigmoïdien. Disparition d'une des trois sigmoïdes dont il ne reste qu'un moignon linéaire en forme de bordure dont la surface est lisse.

A l'extrémité interne de ce bord est suspendue une petite verrue allongée dont le segment proximal, nettement pédiculisé, est dur, blanchâtre comme le reste du rebord.

Son segment distal, très adhérent à la verrue, a l'aspect et la consistance d'un petit caillot cruorique.

Les deux autres sigmoïdes sont d'aspect blanchâtre. Leur rebord est conservé avec un module d'Arantius visible mais le nid valvulaire est creusé d'une perte de substance nette au niveau de la sigmoïde interne et des trois autres perforations, sur la sigmoïde externe dont une, comme la précédente, a les dimensions d'un grain de blé et les deux autres sont punctiformes.

Au-dessus de la sigmoïde décapitée, coïncidant avec l'orifice des coronaires, on note une petite saillie chondroïde de l'endartère du volume d'un grain de riz. Le reste de l'aorte est normal.

Le long de la cloison interventriculaire, aspect nacré et dépoli de l'endocarde avec aspect blanchâtre et atrophique des piliers charnus.

Reins : Droit, 105 gr.

Gauche, 130 gr.

Cyanose marquée des pyramides.

Surrénales : Droite, 9 gr.

Gauche, 7 gr.

Rate : 152 gr. Vestiges d'un petit infarctus sous capsulaire.

Foie : 1 kg 480. Aspect muscade visible à travers la capsule. Foie muscade typique à la coupe.

Vésicule : normale.

Poumons : Œdème pulmonaire bilatéral.

6^e OBSERVATION

M^{me} CHA... SIMONE, 23 ans, sans profession.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En octobre 1945, la malade est prise brusquement de douleurs articulaires vives. Impotence fonctionnelle totale.

Elle n'a pas pris sa température, mais elle a des frissons, avec sueurs nocturnes. Le salicylate fait regresser les douleurs. Apparition de douleurs poly-articulaires. Anorexie, nausées, légère diarrhée, asthénie.

En même temps, palpitations, douleurs précordiales à type de piqure. *Dyspnée* d'effort intense, empêchant tout travail.

Après le salicylate, les douleurs disparaissent, mais les signes cardiaques persistent ; il y a un mois, les douleurs articulaires ont réapparu. Température : 38°-39°. Le salicylate n'est plus toléré, vomissements. Cependant les douleurs ont de nouveau disparu 5 à 6 jours après.

Actuellement, nouvelle poussée arthralgique. *Dyspnée* d'effort, cardialgie, palpitation. *Poumons*, *appareil digestif* et *système nerveux* : normaux.

ANTÉCÉDENTS : R. A. A. à 12 ans, durant 3 ans. Atteinte cardiaque. Un avortement en juin 1945. Mari et mère en bonne santé. Père décédé guerre 14-18. 5 sœurs et 2 frères en bonne santé.

Examen le 4 décembre 1945. — *Cœur* : à la *pointe* : signe systolique s'irradiant vers l'aisselle, très intense ; à la *base* : double souffle systolique et diastolique. *Poumons* : éclat à la toux au sommet droit. *Abdomen* : normal. *Température* : 38°7. *Pouls* : 90. *Tension artérielle* : 13-4.

Malade pâle. La sous-clavière gauche est nettement palpable. perception d'un *thrill*. *Rate* : percutable sur 8 cms. *Foie* : percutable sur 7 cms.

Revue le 8 décembre 1945 : Douleurs très vives dans l'hypochondre gauche.

Revue le 7 novembre 1945 : *Hémoculture positive aux streptocoques*.

Urines : albumine, 0,60, pas de sang. B. W. : négatif.

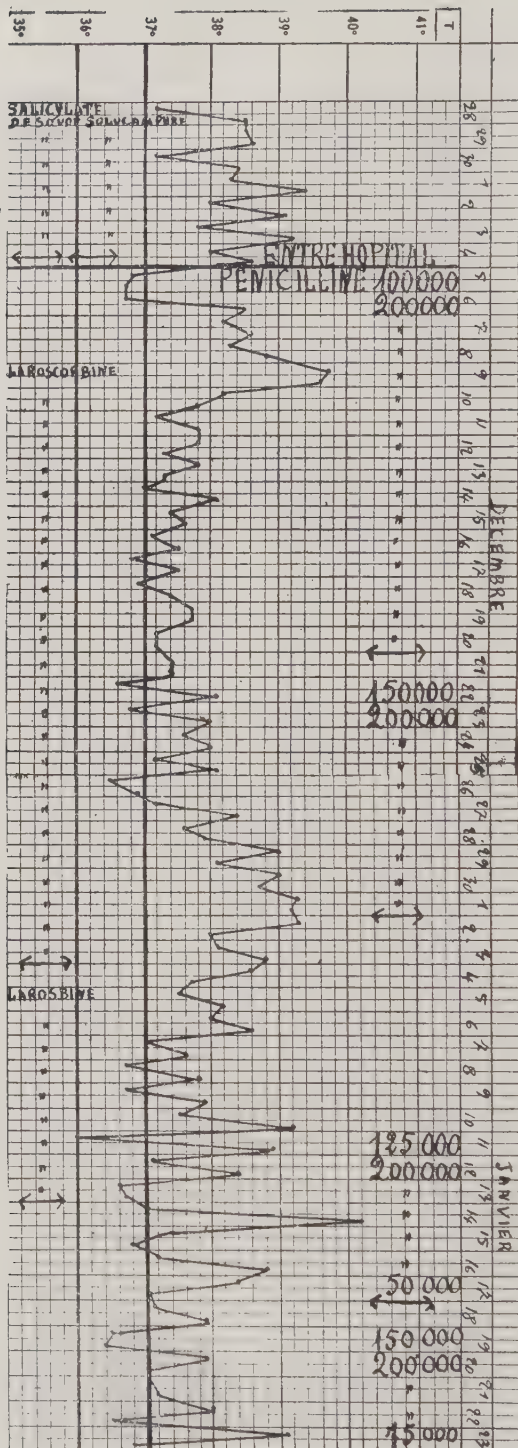
Revue le 15 novembre 1945 : *Azotémie* : 0,35 *Urines* : albumine : traces légères ; pas de germe ; sang, 0.

Revue le 9 décembre 1945 : *Urines* : albumine : 0,20.

Epistaxis abondante, accompagnée de chute de température.

Revue le 10 décembre 1945 : *Urines* : albumine : 0 ; sucre : traces Absence de pus.

Présence de cellules épithéliales pavimenteuses en placard. Cristaux d'urate de soude. Rares leucocytes disséminés. Quelques très rares *hématies* disséminées.



Globules rouges : 2.480.000.

Globules blancs : 3.600.

Revue le 7 janvier 1946 : Amélioration de l'état général.

Revue le 23 janvier 1946 : Sort du service pour aller se reposer à la campagne, mais nous apprenons qu'elle meurt, 15 jours après sa sortie.

Décès le 3 février 1946 par insuffisance cardiaque.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 7.300.000 U.

Dose journalière : 50.000 à 200.000 U.

Laroscrobine du 9 décembre au 3 janvier.

» du 5 janvier au 14 janvier.

Solucamphre du 13 novembre au 3 décembre.

7^e OBSERVATION

M. VEL... JEAN, 49 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En février 1946 : Douleurs précordiales d'apparitions brusques. Dyspnée d'effort et de décubitus. Pas de fièvre, céphalées, vertiges avec bourdonnements d'oreilles. Fourmillements des extrémités. Urine bien, mais a de l'albumine et des hématuries. Anorexie, nausées et quelques vomissements.

Epistaxis fréquentes mais peu abondantes. Œdèmes mal-léolaires.

ANTÉCÉDENTS : Il y a 15 ans : R.A.A. ; il y a 25 ans : *Chancres* ; il y a 12 ans : *Blénorrhagie*. Présence de colibacilles dans les urines il y a un an.

Femme et un fils en bonne santé. Père décédé à 72 ans : congestion pulmonaire. Mère décédée à 59 ans : hémorragie cérébrale. 3 frères et 3 sœurs en bonne santé.

Examen le 8 avril 1946 : Bon état général, pas d'œdème ni fièvre. Poids : 65. Tension artérielle : 12,5-3. Aorte dans le creux sus-ternal avec thrill typique.

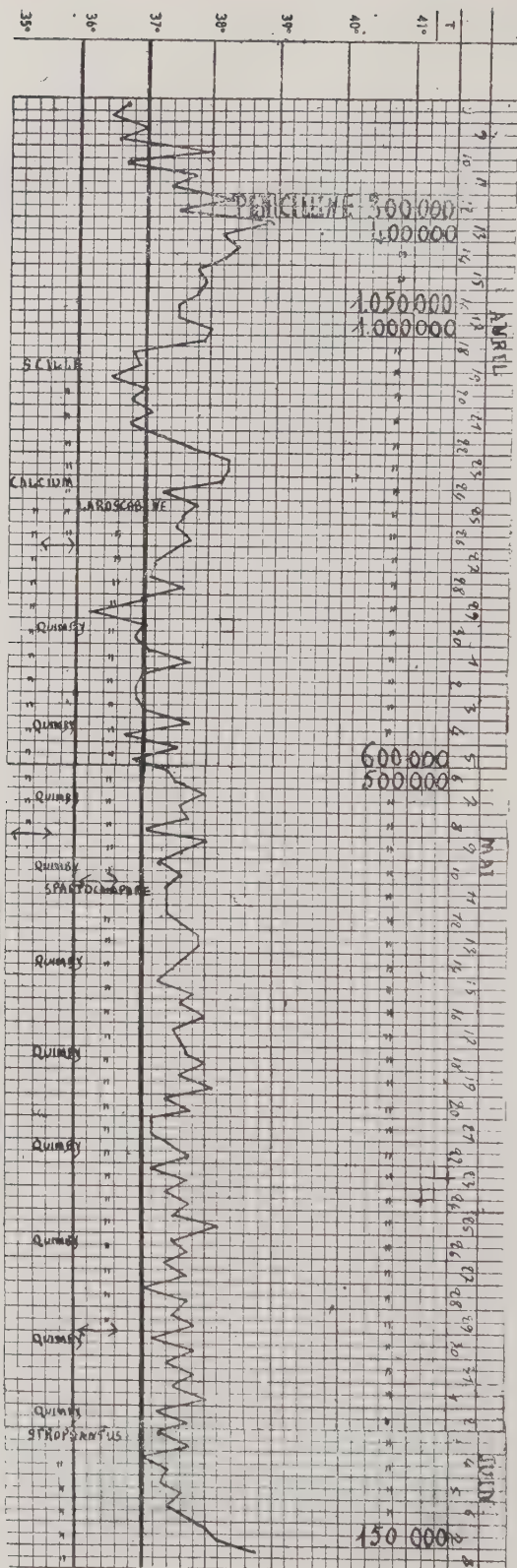
Cœur : roulement à la pointe et souffle présystolique prolongé. Double souffle aortique à la base avec éclat du deuxième bruit. Poumons : Rien à signaler. Foie : déborde de 3 travers de doigts le rebord costal ; 14 cms de hauteur sur la ligne mamelonnaire ; dur et douloureux. Réflexe hépato-jugulaire léger. Rate : percutable sur 1 travers de main ; palpable et douloureuse. Système nerveux : normal.

Examen de laboratoire du 7 mars 1946. — B. W. : négatif. Azotémie : 0 gr. 35. Urines : albumine, 0,85 ; sucre, 0 ; présence de sang. Examen microscopique à l'état frais : présence de cellules vésicales et rénales, de cylindres hyalins ; hématies et urate de soude très abondants.

Revu le 9 avril 1946 : Azotémie : 3 gr. ; le 10 avril 1946 : Azotémie : 2 gr. % ; le 20 avril 1946 : Urines : forte présence de sang et d'albumine.

Revu le 23 avril 1946 : Etat du sujet : peu influencé par la Pénicilline.

Œdèmes généralisés aux M. I. et à la face.



Foie : Dépassant d'une main le rebord costal.

Rate : Dépasse les fausses côtes de 4 travers de doigts.

Urines : 1 litre 250 par jour, toujours hématuriques.

Cœur : Tachycardie La température, après une baisse de 4 jours, remonte à 38° assez brusquement. On trouve des syndromes de condensation pulmonaire à la partie postérieure de la base gauche.

Revu le 26 avril 1946 : Globules rouges : 2.940.000 ; globules blancs : 3.600 ; hémoglobines : 65 %.

Revu le 13 mai 1946 : Il a présenté un syndrome de condensation pulmonaire aux deux bases avec réaction pleurale bilatérale. Les œdèmes se sont accentués. La température a un peu augmenté.

Actuellement, le syndrome pulmonaire a presque complètement regressé des deux côtés.

La température oscille entre 38° le soir et 37°2 le matin. La diurèse est très bonne : 1 litre 75 par jour et boit 1 litre 500 par jour environ.

Les œdèmes ont diminué, surtout aux cuisses.

La *Rate* et le *Foie* ont également diminué de volume.

Les urines semblent moins hématuriques qu'au début.

Globules rouges : 1.700.000.

Globules blancs : 1.600.

Revu le 30 mai 1946 : Les œdèmes des M. I. ont repris.

Revu le 3 juin 1946 : Malade dyspnéique. Augmentation du volume du foie. Signes d'encombrement pulmonaire. Tachycardie. Saignée de 200 cc. améliore l'état du malade.

Revu le 6 juin 1946 : Réapparition de la dyspnée. Bruits cardiaques très atténués. *Saignée*.

Décès le 8 juin 1946, dans la nuit, par œdème aigu du poumon.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 37.300.000 U.

Dose quotid. : 150.000 à 1.050.000 U.

Scille du 19 au 27 avril.

Laroscobine du 26 avril au 11 mai.

Spartocamphre du 12 mai au 28 mai.

Strophantus du 3 juin au 8 juin.

Calcium du 24 avril au 9 mai.

Quinby du 7 mai au 8 juin.

Saignée : 200 cc. le 3 juin.

300 cc. le 7 juin.

Caréna le 7 juin.

8° OBSERVATION

M. SIC..., 32 ans, boulanger.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Début de la maladie par un épisode grippal. Température 38° - 39°, pas de dyspnée, pas d'arthralgie, ni myalgie. Appétit conservé. Asthénie. Pâleur. Puis tout se calme pendant un semaine. Ensuite, on a une recrudescente de la température, sans forte élévation : 38°2 le soir, 37° le matin.

On pense alors à une poussée de rhumatisme : Cure de Sali-

cylate per os pendant 1 mois et demi sans résultat. Pas de signe fonctionnel cardiaque. Amaigrissement de 7 kgs malgré le bon appétit en dehors des poussées de fièvre.

Apparition d'une vive douleur, au niveau de l'orteil gauche avec taches purpuriques.

A ce moment le Professeur AUDIER est appelé en consultation.

ANTÉCÉDENTS : R. A. A. il y a 20 ans, ayant bien regressé au salicylate. Pas de rechute. Réformé du service militaire. Pas d'éthylisme, ni talagisme. Femme et enfant en bonne santé. Un avortement de 3 mois. Parents en bonne santé. Le malade a été suivi depuis son R.A.A. Salicylate de soude et digitale, mais de façon très irrégulière.

Examen le 10 avril 1946 : Malade amaigri, teint blanc jaunâtre. *Pouls* : 100, légèrement dépressible. Crosse aortique perçue dans le creux sus-sternal avec sensation de frémissement. Sous-clavières nettement surélevées. *Cœur* : battement de la pointe dans le 6^e esp. i. c. sur la ligne mamelonnaire. THRILL marqué. Choc en dôme de la pointe. A la pointe : roulement diastolique, souffle systolique piaulant s'irradiant dans l'aisselle, dédoublement du deuxième bruit, extra-systoles. A la base : souffle systolique au foyer aortique, claquement du deuxième bruit, surtout marqué au foyer pulmonaire. *Poumons* : on perçoit dans toute la moitié inférieure des deux plages pulmonaires, les mêmes bruits cardiaques. *Foie* : normal. *Rate* : largement perceptible : 1 travers de mains ; palpable. *Système nerveux* : normal. *Le 30 mars 1946* : *Urines* : pus, 0 ; albumine, 1 gr. 30 par litre ; *examen microscopique* : présence de leucocytes et quelques hématies, nombreux cristaux de phosphate de chaux. *Sucre* : 3 gr. 50. *Hémoculture négative* après 12 jours d'étuve.

Revu le 23 avril 1946 : Le malade se sent bien mieux qu'à son arrivée. La température a baissé. L'état général est meilleur. *Rate* n'est plus palpable, elle est simplement perceptible.

Revu le 6 mai 1946 : Globules rouges : 3.330.000 ; globules blancs : 2.000.

Revu le 13 mai 1946 : A eu 27.000.000 d'Unités de Pénicilline. Se sent bien. La fièvre oscille entre 37°8 le soir et 37°2 le matin. La diurèse est bonne (1 litre 500 par jour en moyenne) et les urines sont moins hématuriques qu'au début. *Cœur* : Mêmes signes d'auscultation. *Rate* : N'est plus palpable, seulement perceptible.

19 mai 1946. — Globules rouges : 4.170.000.

Globules blancs : 5.000.

13 juin 1946. — *Urines* : Pas de sang.

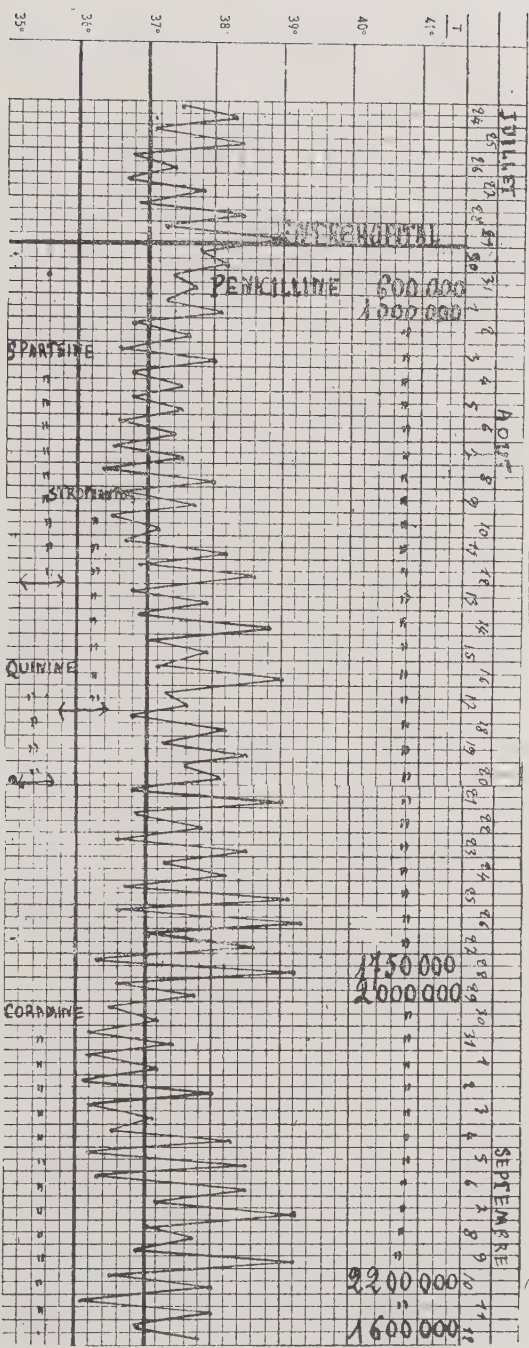
17 juin 1946. — *Urines* : Forte quantité de sang.

Revu le 18 juillet 1946 : *Rate* : perceptible sur 2 travers de doigts.

Urines : claires, quelques traces d'albumine. Pas de sang. *Pouls* : régulier 80. *Cœur* : un souffle systolique de la pointe, en jet de vapeur et se propageant dans l'aisselle. Au foyer aortique : le premier bruit est normal ; le deuxième bruit est remplacé par un souffle diastolique. se propageant derrière le sternum.

Revue le 20 juillet 1946 : Dès 6 heures est pris brusquement d'une nouvelle crise de tachycardie. *Pouls* : 180 ; il reste ainsi jusqu'à 19 heures, puis brusquement tout redevient normal.

Revu le 24 juillet 1946 : Le malade sort. Température 37°.



Revu le 31 juillet 1946 : Rentre de nouveau à l'hôpital, 8 jours après sa sortie, car la température monte à 38°. On reprend la Pénicilline. *Cœur* : souffle systolique maximum à la pointe, s'irradiant dans l'aisselle.

Revu le 17 août 1946 : Depuis la veille, la fièvre remonte. Le cœur est très rapide, tachycardie avec extra-systole. Nombreuses palpitations dans la nuit.

Revu le 11 septembre 1946 : 20 minutes après une piqûre supplémentaire de Pénicilline à 17 heures, il a des palpitations puis un coma très brusque. Vers 18 heures : coma complet, pouls à 100, les bruits du cœur sont bien frappés.

Léger déficit moteur du côté droit, transitoire (dure 20 minutes). Puis le déficit est généralisé et survient une phase de contracture généralisée mais à prédominance gauche (avec ébauche de mains d'accoucheur et trismus) qui rétrocede sous l'influence d'une injection de calcium intra-veineuse.

Coma persiste avec résolution musculaire complète.

Tête déviée vers la gauche avec œil droit et strabisme intérieur.

Toujours pas de Babinski.

Décès le 13 septembre 1946 : A minuit on le transporte chez lui, Il meurt en cours de route.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 159.750.000 U.

Dose quotid. : 300.000 à 2.000.000 U.

Spartéine du 3 au 13 août ; *Quinine* du 16 au 21 août ; *Coramine* du 30 août à la fin (13 septembre).

9° OBSERVATION

M^{me} BOU..., épouse VEG..., 46 ans, ménagère

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Depuis octobre 1945, la malade présentait de l'asthénie, inapétence, maux de tête et frissons. Vers le 6 novembre 1945, elle eut un accès de fièvre à 39°, depuis cette fièvre s'est maintenue avec des rémissions variables de 2 à 10 jours.

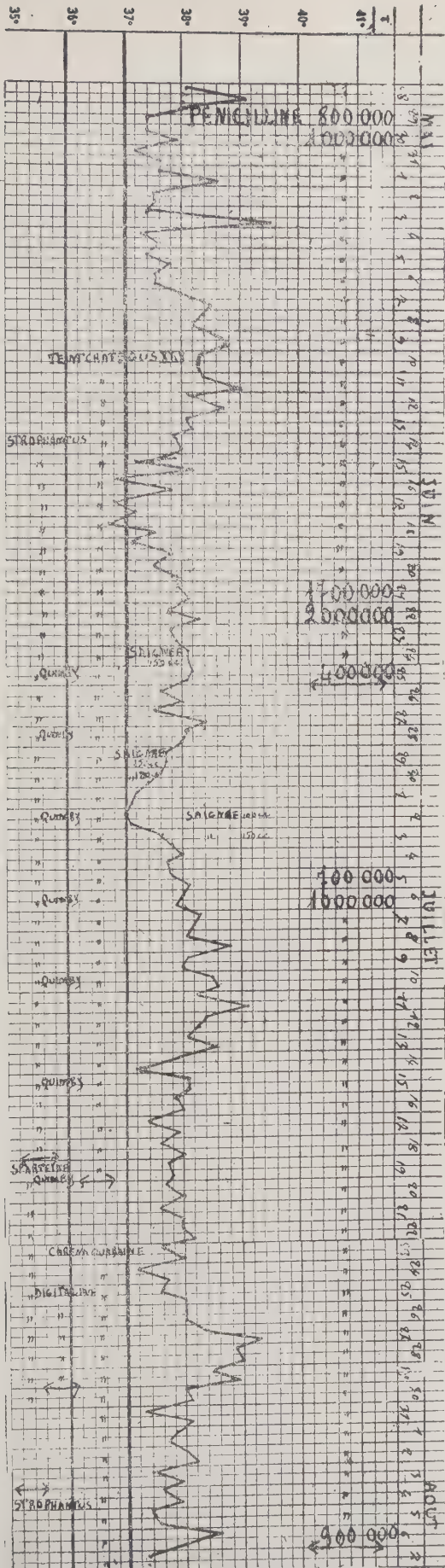
10 jours après le premier accès de fièvre, des douleurs articulaires commencent, ainsi qu'abdominales et lombaires au repos et à l'effort. Dyspnée d'effort, douleurs précordiales à type de picotements.

Depuis un mois, la malade tousse, mais ne crache pas. Elle n'est plus réglée depuis novembre 1945, excepté une fois en mars 1946.

ANTÉCÉDENTS : Fièvre typhoïde à 6 ans. Mari, 8 enfants et mère en bonne santé. Un enfant mort à 1 an 1/2. Père décédé à 70 ans d'hémorragie cérébrale.

Examen le 28 mai 1946. — Pâle, asthénique. Doigts hypocratiques. *Cœur* : souffle systolique en écharpe s'irradiant dans le creux axillaire, perceptible dans le dos, entre les deux omoplates. T. A. : 12-6. *Pouls* : accéléré mais régulier. *Poumons* : normaux. *Abdomen* : légèrement douloureux dans les fosses iliaques, droit et gauche. *Foie* : légèrement douloureux. *Rate* : palpable et percutable sur 6 travers de doigts. *Système nerveux* : normal.

Urines : 1 litre à 1 litre 1/2 par jour.



Revue le 6 février 1946 : Séro-diagnostic WRIGHT : positif au 1/400, il était négatif en décembre 1945.

Formule sang : Globules rouges : 4.500.000 ; globules blancs : 10.000 ; hémoglobine : 90 %.

Revue le 11 juin 1946 : Augmentation de la température à 39°. Puis les jours suivants diminution, pour reprendre le 22 juin à 38°, de nouveau jusqu'au 26 juillet.

Revue le 25 juillet 1946 : Apparition de délire doux avec confusion mentale.

Elévation thermique à 39°2. Azotémie : 0,25.

Revue le 28 juillet 1946 : Toujours température à 39°. A l'auscultation : frottement intense rude, râpeux, mésocardiaque, plus intense à la respiration, ne disparaît pas tout à fait en arrêt respiratoire.

Revue le 29 juillet 1946 : Disparition des frottements. Chute en lysis de la température. Dyspnée très marquée. Signes systoliques de la pointe. Signe diastolique de la base, s'irradiant le long du sternum. Tachycardie. Léger œdème des membres inférieurs.

Revue le 5 août 1946 : Baisse de la température, puis petit clocher à 38°6.

Décès le 9 août 1946 : En asystolie.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 63.500.000 U.

Dose quotid. : 400.000 à 2.600.000 U.

Huile camphrée du 1^{er} au 22 juillet ; Salicylate de soude, pendant 6 jours, puis abandonné ; Teinture de cratégus ; Strophantus ; Quinby depuis le 25 juin jusqu'à la fin.

5 saignées : 100 cc. plus Ouabaïne.

Ouabaïne, Lobeline, du 5 juillet au 18 juillet ; Spartéine du 18 juillet au 7 août ; Caréna, Ouabaïne du 22 juillet au 7 août ; Digitaline, x gouttes le 25 juillet ; Neptal du 29 juillet au 31 juillet ; saignée, 150 cc. le 2 août ; Strophantus du 4 août au 7 août.

10^e OBSERVATION

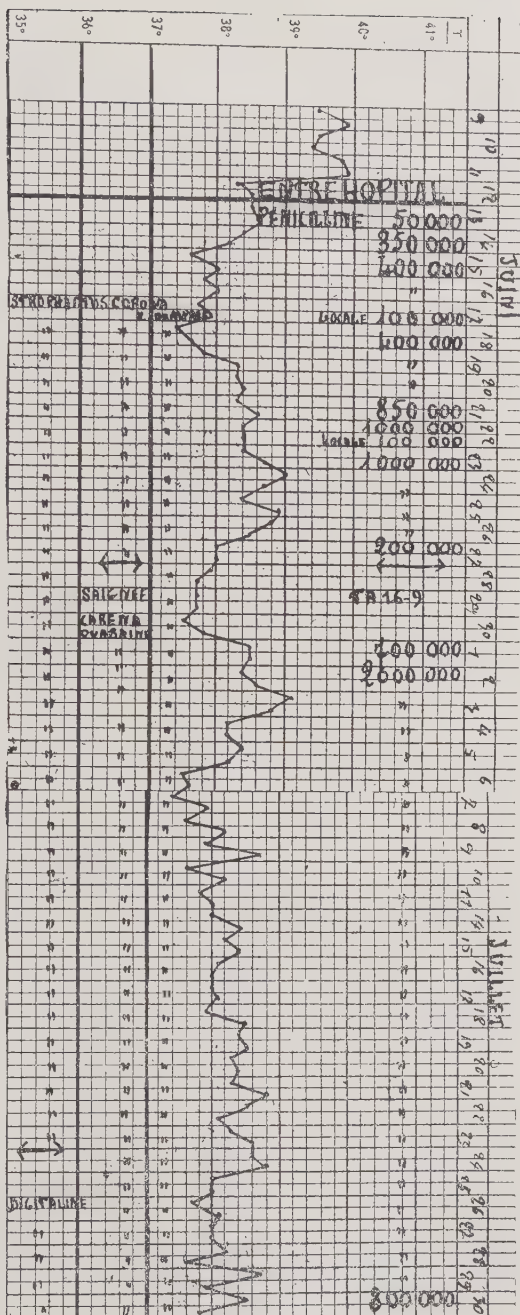
M^{me} CAR..., 38 ans. manutentionnaire.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Depuis le mois de mars 1946, amaigrissement et toux. Point de côté à droite récemment. Fièvre 40°. Frissons. Toux légère, pas d'expectoration. Dyspnée. Bourdonnements d'oreilles fourmillements des doigts Pas d'œdème. Palpitations, douleurs précordiales. Douleurs rénales avec oligurie. Aménorrhée depuis trois mois. Anorexie. Vomissement. Constipation légère.

T. A. : 26. Foie : douloureux et gros, ictères avec vomissements durant 2 à 3 jours. Rate et ganglions : normaux.

ANTÉCÉDENTS : Rien à signaler. Mari au sanatorium ; père aortique 65 ans ; mère en bonne santé, 68 ans.

Eramen le 13 juin 1946. — La malade est dyspnéisante, angoissée. Cœur : auscultation, arythmie, bruit de galop. Pas de battement. Œdème : aux pieds et aux chevilles. Abdomen : souple, volumineux, météorisme non douloureux. Foie : déborde de 4 doigts le rebord costal, non douloureux. Surface lisse.



Réflexe hépatojugulaire.

Rate - Reins : normaux. *Système nerveux* : rien à signaler. *Fonction pleurale* : liquide pleural un peu trouble. *B. W.* : positif. *Azotémie* : 0,30 gr. *Glycémie* : 1.20 gr. *Blobules rouges* : 2.100.000. *Globules blancs* : 15.800. 26 juin 1946 : *T. A.* : 17-3. 27 juin 1946 : *T. A.* 23-7.

La malade a été vue par Monsieur le Professeur AUDIER en avril 1946 une première fois, puis en juin 1946 : Asystolie fébrile, 38°5, avec gros foie, vomissements et autres manifestations hépatiques.

Décès le 31 juillet 1946 : *En asystolie.*

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 3.550.000 U.

Dose quotid. : 350.000 à 1.000.000 U.

Strophantus - Caréna - Digitaline - Saignée.

11^e OBSERVATION

M^{me} SAV..., 43 ans, ménagère.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Il y a 15 ans, en 1930, elle a eu une crise de R. A. A. Toutes ses articulations étaient douloureuses avec 39°-40° pendant 15 jours. Insuffisance mitrale surajoutée. Mouches volantes avec céphalée. Syncope. *En novembre 1945* : Asthénie progressive, avec fièvre 39°-40° pendant deux jours. Puis 37°5, de nouveau 39° ainsi de suite. Oligurie. Appétit conservé. Douleurs rétrosternales très vives, s'irradiant dans le bras gauche. Puis algies scapulaires. *En janvier 1946* : Congestion pulmonaire de la base droite, puis pleurésie fin février. Ponction ramène 1 litre 1/2 de liquide citrin. *Du 20 au 30 mai 1946* : Œdème des membres inférieurs.

ANTÉCÉDENTS : R. A. A. à 30 ans. Mari, 2 enfants, mère en bonne santé. Père mort à 74 ans, pleurésie.

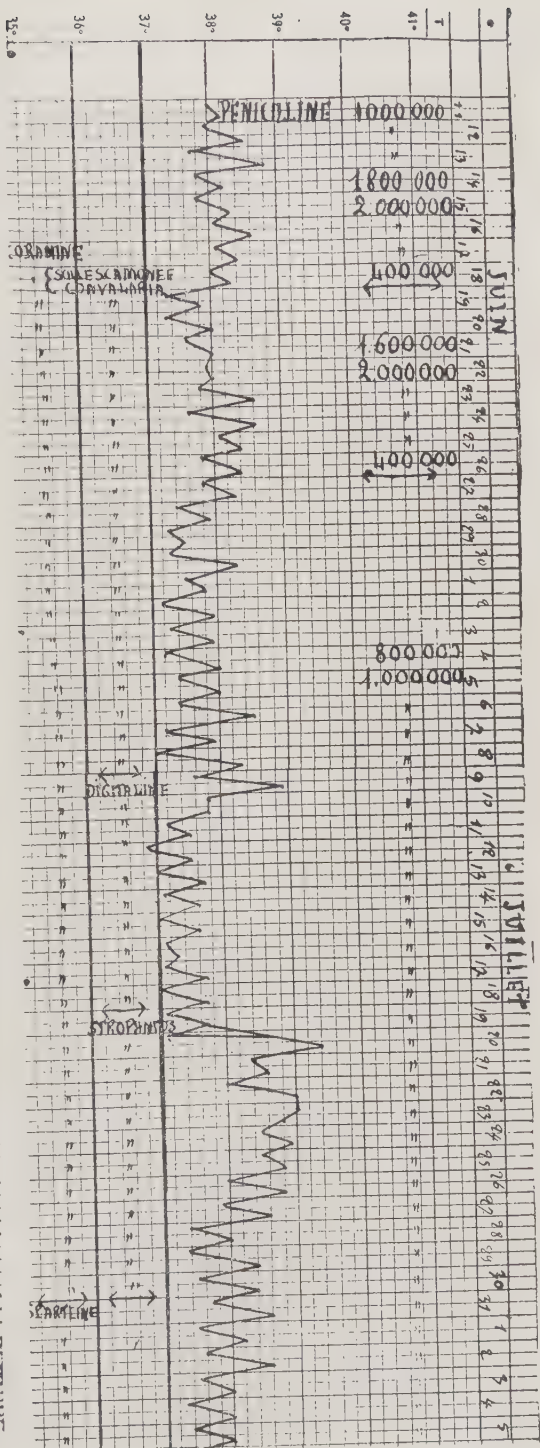
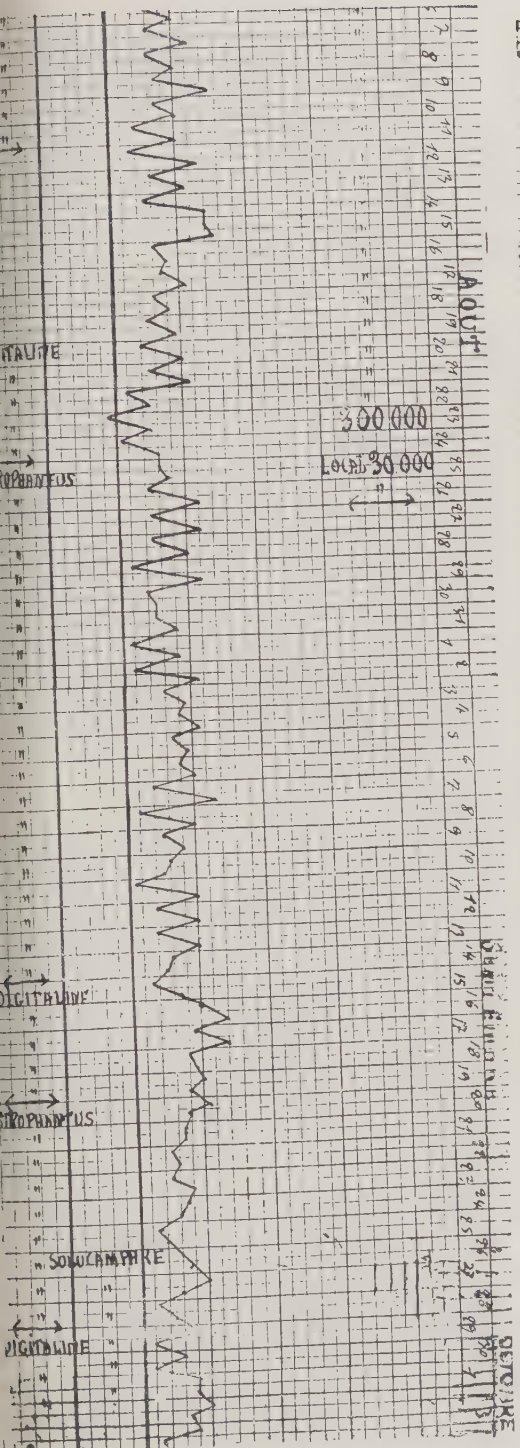
Examen du 11 juin 1946. — *Pouls* : droit 115, gauche 106, irrégulier non synchrone, plus fort à gauche qu'à droite. *T. A.* : 20-8. *Cœur* : souffle piaulant (Pr. AUDIER) de la pointe, systolique s'irradiant dans l'aisselle. Tachycardie, arythmie. *Poumons* : à droite submatité. *Foie* : déborde le rebord costal de 2 doigts, 14 cms. *Rate, Reins, Système nerveux* : normaux. *Azotémie* : 0 gr. 30. *Glycémie* : 0 gr. 90. *Globules rouges* : 3.800.000, *Globules blancs* : 7.600. *Urines* : albumine 0 gr. 50.

Revue le 23 juin 1946 : Douze jours après son entrée à l'hôpital, on interrompt la Pénicilline, car mauvaise absorption. Œdème des membres inférieurs.

Revue les 1^{er} et 5 juillet : Tube de Souttey. Taches purpuriques à la face externe de la cuisse et de la jambe droite. Temps de saignement 2'. Pas de signe du lacet.

Revue le 18 juillet 1946 : Alopecie de l'aisselle, de la queue des sourcils, du pubis.

Revue le 10 août 1946 : Apparition d'escarres aux deux fesses.



Revue le 24 septembre 1946 : Encombrement des bases pulmonaires, toux, expectoration.

Décès le 4 octobre 1946 : Mort subite dans la nuit.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 71.260.000 U.

Dose quotid. : 300.000 à 2.000.000 U.

Coramine - Digitaline - Strophanthus - Scille scamonée -
Convalaria - Extrait thyroïdien - Solucamphre.

12^e OBSERVATION

M^{me} CAS..., 49 ans, vendeuse.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — Le 12 juillet 1946, début de la maladie par des frissons, *Hématurie* microscopique et macroscopique. Subictère conjonctival. Le 25 juillet 1946 : 39°2. Dyspnée. T. A. : 12-8. Crachats hémoptoïques.

ANTÉCÉDENTS : R. A. A. il y a 15 ans. Rétrécissement mitral bien compensé. En 1943, neurasthénie. Un avortement provoqué. Mari et sœur en bonne santé. Père décédé alcoolique à 47 ans. Mère décédée, congestion cérébrale syphilitique.

Examen le 5 août 1946. — Aphonie complète en quelques jours. Epanchement pleural droit. Expectorations sanglantes. Ponction pleurale : 300 cc, liquide séro-fibrineux. *Urines* : Albumine 0, nombreuses hématies disséminées. *Hémoculture* sur bile et bouillon : négative.

Revue le 9 août 1946 : Respiration soufflante intense avec sous-crépitant. *Cœur* : Tachyarythmie. Œdème des membres inférieurs moyens. *Foie* : débordant de 4 travers de doigts le rebord costal, très douloureux. *Rate* : percutable sur trois travers de doigts. Echymoses faciles. Globules rouges : 3.900.000. Globules blancs : 8.000.

Revue le 2 septembre 1946 : *Cœur* : arythmique bien frappé, souffle systolique endapexien. *Urines* : présence de pus, rares hématies, nombreux leucocytes, quelques colibacilles.

Revue le 5 septembre 1946 : Œdème important des membres inférieurs, avec douleurs violentes au talon gauche. On ne sent plus les artères aux deux extrémités, ni d'oscillation au Pachon.

Revue le 10 septembre 1946 : Prostration. Etat général très atteint, dénutrition. Atteinte phlébitique du membre inférieur gauche.

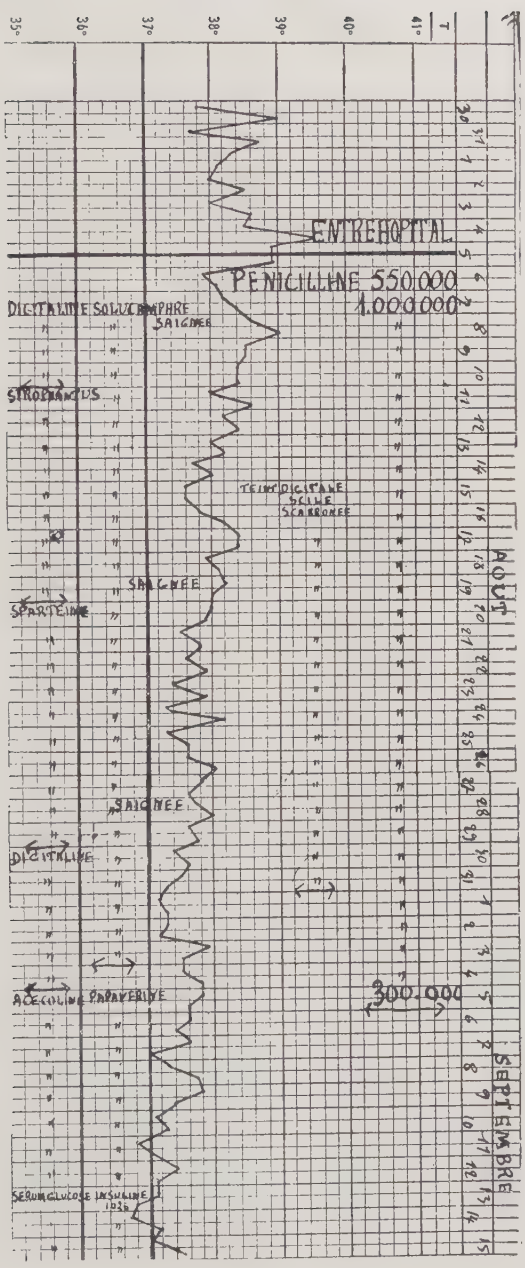
Revue le 16 septembre 1946 : Odeur acétonique de l'haleine. La malade est dans un demi-coma. Herpes labial, dyspnée intense.

Décès le 16 septembre 1946 : Elle meurt dans la nuit par *insuffisance cardiaque*.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 29.850.000 U.

Dose quotidienne : 1.000.000 d'U.

Digitaline - Strophanthus - Solucamphre - Spartéine - Saignées - Insuline.



Revu le 18 octobre 1946 : Même état. Foie déborde de 6 travers de doigts, douloureux. *Cœur* : bruit de galop et bruits assourdis.

Décès le 21 octobre 1946 : La famille le transporte chez lui pour mourir en asystolie.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 21.600.000 U.

Dose quotidienne : 1.000.000 U.

Digitaline - Strophantus - Spartéine - Caréna - Saignée.

14^e OBSERVATION

M. MUZ..., 25 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En juin 1946, le malade a de la fièvre 40°. Sueur nocturne. Alternative d'apyrexie et de fièvre, puis brusque apparition de douleurs lombaires, avec point de côté et dyspnée. *Le 20 août 1946* on diagnostique R. A. A. Points hémorragiques sur les parties douloureuses. *En septembre 1946*, doubles souffles cardiaques, avec tension artérielle 8-3 Le souffle mitral est musical et piaulant. *Hémoculture* : positive au streptocoque. *Le 5 octobre 1946* : Globules rouges : 4.640.000 ; globules blancs : 8.650.

ANTÉCÉDENTS : Rougeole à 5 ans. R. A. A. à 15 ans, laissant une atteinte cardiaque, avec rechutes.

Examen du 9 octobre 1946 : Pâleur, hyppocratisme digital très net. Danse des artères. L'aorte se perçoit dans le creux sus-sternal. T. A. : 25-6. *Cœur* : souffle systolique, à la pointe et diastolique de la base au foyer aortique. Souffle en jet de vapeur. *Rale* : perceptible et palpable. *Foie - Système nerveux* : normaux. *Azotémie* : 0 gr. 35. Albumine : 0 gr. 95 dans les urines. B. W. : négatif.

Revu le 23 décembre 1946 : A 20 heures, œdème aigu du poulmon. avec une expectoration saumonée. Grande asthénie. *Cœur* : Galop très net, bruits sourds. *Poumons* : submatité à la base gauche. Diurèse diminue.

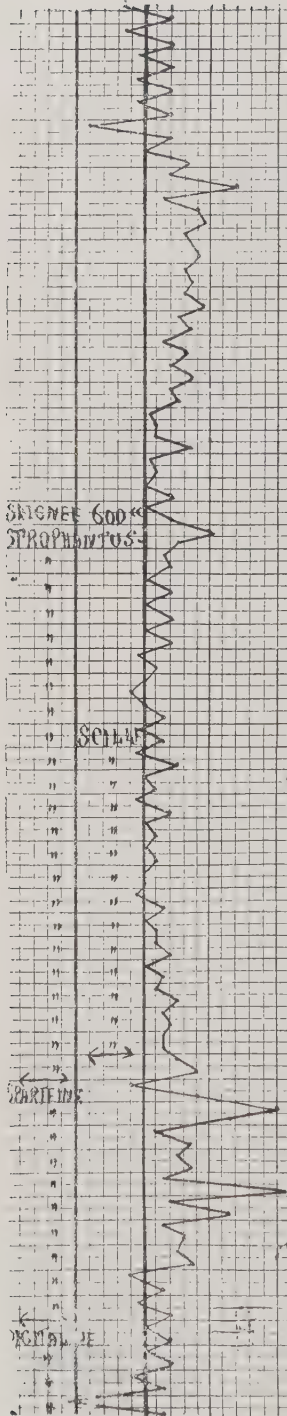
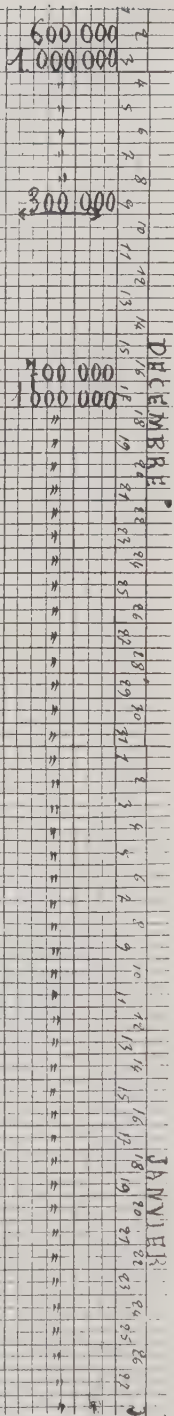
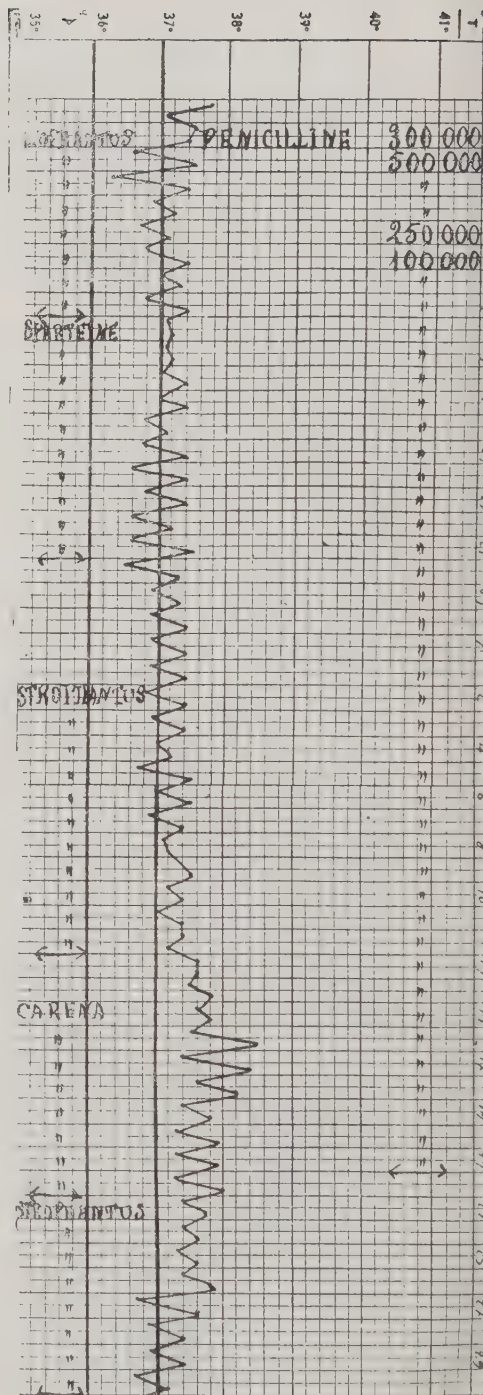
Revu le 1^{er} janvier 1947 : Disparition des râles aux deux bases. Dans l'après-midi, tachycardie paroxystique

Revu le 14 janvier 1947 : *Pouls* 112. *Cœur* : Galop très intense. *Poumons* : Quelques râles à la base gauche. *Foie* : Déborde de 3 centimètres, légèrement douloureux. Reflux hépato-jugulaire léger.

Décès le 29 janvier 1947 : En asystolie.

TRAITEMENT. — *Pénicilline* : Dose totale : 60.000.000 unités. Dose quotidienne : de 300.000 à 1.000.000 unités.

Strphantus, Spartéine, Caréna et Saignée.



DEUXIEME PARTIE

Etude synthétique des causes d'échecs dus à la pénicilline

Dans cet exposé, en rappelant les publications françaises et étrangères qui traitent de ce sujet, nous allons étudier successivement :

- 1° Les apports insuffisants de Pénicilline ;
- 2° La concentration insuffisante dans le sang : 1° Soit par absorption insuffisante ; 2° Soit par doses mal réparties ;
- 3° L'élimination exagérée ;
- 4° Les causes d'échecs dues au germe :
 - a) Pénicillo-résistance absolue ;
 - b) Pénicillo-résistance relative ;
 - c) Les lésions profondes avec barrière scléreuse ;
- 5° Causes d'échecs par complications :
 - 1° Cardiaque (insuffisance) ;
 - 2° Vasculaires ;
 - 3° Rénales.

I — Les apports insuffisants de Pénicilline

A l'heure actuelle où tous les auteurs insistent sur la Pénicillothérapie à forte dose, il est probable que nos 5 premiers échecs en 1945 :

Mme Adr..., Mlle Aur..., M. Cap..., Mme Par... et Mme Cha..., furent occasionnés par l'insuffisance d'apport pénicillinique.

D'autant plus que tous les 5 avaient une *hémoculture positive*.

Le streptocoque viridans était donc plus facilement vulnérable à la Pénicilline, étant véhiculé par le sang.

Les doses journalières variant de 100.000 à 500.000 U/jour.

Nous avons augmenté par la suite, jusqu'à 1.000.000 d'U/jour et cependant nous avons encore eu des échecs ; chez certains malades, 500.000 U/jour suffisaient à donner une guérison définitive, alors qu'à d'autres il a fallu 1.000.000 U/jour.

A LICHTWITZ et P. BERNAL font remarquer que les améliorations du début de la Pénicillothérapie ne furent pas durables, car l'on n'avait tenu compte de la « *résistance élevée* »

du Streptocoque Viridans, et les doses injectées n'étaient pas assez grandes. Les résultats furent meilleurs, dès qu'on les augmenta.

Cependant, DAWSON et BLOOMFIELD rappellent le cas de beaucoup de malades guéris qu'avec 200.000 U/jour, et LEWE en a guéri avec 500.000 U/jour.

Si l'on augmente progressivement les doses, on obtient un germe Pénicillo-résistant, ce qu'il faut éviter à tout prix.

LEMIERRE et REILLY rappellent l'observation d'un malade dont la fièvre avait résisté à des doses quotidiennes de 1.000.000.000 d'U et qui était devenu apyrexique dès qu'on lui a injecté 3.000.000 d'U.

BRISKIER, en octobre 1945, insistait déjà sur le fait que les échecs obtenus dans le traitement des endocardites malignes étaient dus probablement aux doses insuffisantes ou à l'arrêt prématuré du traitement.

DONZÉLOT, KAUFFMANN et ESCALLE étudient « in vitro » l'activité de la Pénicilline et constatent qu'elle est sensiblement la même qu'« in vivo » ; mais la recherche de la sensibilité du germe à la Pénicilline ne peut se faire qu'après le début du traitement. Donc, les doses initiales seront arbitraires.

Ils conseillent d'emblée 1.000.000 d'U/jour, quitte à la diminuer si le sujet présente une insuffisance cardiaque importante.

D'après ces auteurs, le traitement agit suivant la loi du tout ou rien. Il faut atteindre rapidement la dose nécessaire pour stériliser le sang et toucher les germes hors du sang. Cette question de dose *est donc primordiale*.

Dans le cas de nos malades les plus récents, les doses plus élevées que nous avons faites ne nous ont pas donné de meilleurs résultats, il existe donc certainement d'autres causes et nous les passerons en revue plus loin.

D'après BLOOMFIELD, il n'a jamais eu de récédive en continuant les injections de Pénicilline pendant 8 semaines.

Si l'hémoculture ne devient pas positive après le 5^e jour, on double les doses, de même si l'hémoculture est négative et que les phénomènes infectieux ne régressent pas après le 60^e jour.

Le germe doit alors avoir une très grande résistance à la Pénicilline et le pronostic devient très sérieux.

II. — La concentration insuffisante dans le sang

Notre traitement par la Pénicilline fut institué par injection intra-musculaire, toutes les 2 heures 1/2 le jour et toutes les 3 heures la nuit, avec parfois des arrêts de 8 jours lorsque l'on pensait à une amélioration définitive, mais on recommençait le traitement, dès la reprise de la fièvre.

Nous savons expérimentalement que la Pénicillinémie est maximum, immédiatement après l'apport intra-musculaire et qu'elle diminue rapidement ou plus lentement, suivant les sujets.

La différence d'absorption d'un individu à un autre est très grande, car elle dépend de tous les facteurs tissulaires et humoraux personnels. La Pénicilline agissant directement sur le microbe sans subir de modification, A. LICHTWITZ et P. BERNAL ont pensé qu'il suffirait de réaliser dans le milieu intérieur une concentration supérieure à ce qu'elle est « in vitro », parce qu'elle ne reste pas dans le sang et aussi parce que son pouvoir de pénétration dans les différents tissus est très variable.

STIMBLE et BELLOWS pensent que la concentration de Pénicilline dans le sang est plus grande que dans les autres tissus ou humeurs.

Dans la bile, le foie, l'intestin et la peau, elle est très importante. Tandis qu'elle est très faible dans les os et *dans le cœur*. Elle est nulle dans les séreuses, le cerveau, le liquide céphalo-rachidien et la cornée.

Les tissus très vascularisés sont plus perméables que les autres. Ceci explique que la *Pénicilline parvienne difficilement jusqu'aux germes enfouis sous les amas fibrino-leucocytaires d'une végétation endocardique*.

Ainsi, il faudrait réaliser à tout instant dans l'organisme une Pénicillinémie très élevée et constante.

Ce moyen pourrait être réalisé par injection continue intra-musculaire, ou par perfusion veineuse, ou bien par injection de Pénicilline-retard.

L'injection continue intra-musculaire avec aiguille à demeure dans la fesse serait l'idéal au point de vue concentration sanguine, cependant ce moyen est difficilement réalisable, car il est incommode pour le malade.

De plus, la perfusion présente un danger : la *thrombose veineuse*, et nous ne pouvons atteindre ici les concentrations maxima que l'on obtient quand on fait une injection intra-musculaire.

Ce serait intéressant d'associer la perfusion aux intra-musculaires, mais 2 ou 3 fois par jour seulement, pour obtenir des clochers de concentration.

La Pénicilline Retard ; ici encore, la concentration serait à peu près constante, mais les fortes doses ne peuvent être obtenues.

Nous n'avons pu calculer chez nos malades la valeur de la Pénicillinémie et nous le regrettons.

III. — Elimination exagérée

La concentration maximum change d'un sujet à un autre, car elle varie en fonction de l'élimination rénale. Le gaspillage rénal joue un grand rôle puisque l'on retrouve la Pénicilline intacte dans l'urine.

Certains auteurs sont allés jusqu'à conseiller, pour retarder cette élimination, l'injection intra-veineuse d'acide amino-hippurique et per os d'acide benzoïque.

L'absence de dosage de Pénicilline dans le sang nous prive d'une précision qui aurait pu orienter favorablement dans la conduite des traitements. Or, ce qui a été réalisé est tout à fait empirique et par tâtonnement.

LICHTWITZ et BERNAL préconisent de très fortes concentrations de Pénicilline sanguine pour qu'elle arrive au contact du germe, localisé dans un organe peu perméable comme les valvules cardiaques, et pour lutter contre une élimination exagérée.

L'injection continue réalise ces conditions, si l'on donne de fortes doses.

Mais il faut remarquer que, dans la moitié des cas, les reins sont lésés, les malades présentent des hématuries importantes non régressives au traitement pénicillé. Ici l'élimination est moins bien réalisée, d'où meilleures conditions d'action pour la Pénicilline.

L'insuffisance rénale pourrait avoir un effet paradoxallement favorable !!

IV. — Causes d'échecs dues aux germes

Nous avons passé en revue les causes d'échec se rattachant à la Pénicilline et à l'individu, il nous reste à examiner un autre angle de la question.

Le problème de la résistance du germe vis-à-vis de la Pénicilline

Parmi tous les cas déjà traités par la Pénicilline, on s'est rendu compte que certains malades réagissaient plus ou moins rapidement aux premières injections de Pénicilline. On s'est convaincu, par la suite, qu'il existait des races de *Streptocoque Viridans* plus ou moins résistant à la Pénicilline.

Ceci expliquerait pourquoi des malades, présentant les mêmes aspects cliniques et étant traités avec la même dose de Pénicilline, guérissaient vite et définitivement, alors que d'autres, après une amélioration temporelle, rechutaient pour arriver finalement à l'échéance fatale.

LICHTWITZ et BERNAL ont réalisé « in vitro » la mesure du pouvoir de résistance du germe et ils sont arrivés à cette conclusion : qu'il fallait réaliser dans le sang une concentra-

tion supérieure à celle « in vitro », afin d'être certain de l'action de la Pénicilline sur le Streptocoque Viridans. Leurs expériences furent concluantes.

Si l'on avait pu évaluer la résistance des différents streptocoques viridans de nos 14 malades vis-à-vis de la Pénicilline, peut-être aurait-on pu sauver certains sujets.

On utilise encore d'une façon toute empirique cette nouvelle arme qu'est la Pénicilline.

« Lorsque la résistance du streptocoque viridans est faible, égale ou supérieure à celle du staphylocoque de HEATLEY, autrement dit, si la même quantité de Pénicilline qui tue le staphylocoque détruit également le streptocoque viridans, un traitement de 200.000 U/jour de Pénicilline suffit habituellement.

« Si la résistance est de 1 à 5 fois plus élevée que celle du staphylocoque (c'est le cas le plus fréquent), il faut injecter de 500.000 à 1.000.000 U/jour.

« Si la résistance est de 5 à 10 fois plus élevée que celle du staphylocoque, il faut prescrire quotidiennement plus de 1.000.000 U. de Pénicilline. »

Voici ce que dit DELAVILLE, se servant du staphylocoque de Heatley comme microbe de comparaison.

Il faudrait que, dans un avenir proche, on puisse réaliser de semblables recherches à Marseille.

De plus, le germe, dans les cas à hémoculture négative, se trouve à l'abri des attaques de Pénicilline, derrière les barrières scléreuses, niché profondément dans les lésions valvulaires. La concentration de Pénicilline habituelle ne suffit plus, il faut des doses massives pour qu'elles arrivent à pénétrer dans un magma fibreux et scléreux non vascularisé des valvules orificielles lésées.

La diffusion des germes dans le sang, d'après DONZELOT, se ferait très difficilement, à cause de la « nature scléreuse et cicatricielle des végétations endocarditiques ».

LEMIERRE et REILLY ont constaté « post mortem » des lésions scléreuses denses avec de larges zones calcifiées et dans la profondeur des valvules de véritables micro-abcès avec en un point quelques cocci gram positif. L'ensemencement a donné un streptocoque non hémolytique *très pénicillo-sensible*. Ici, l'échec du traitement n'est donc pas dû à la résistance du germe mais plutôt à *son isolement*.

LICHTWITZ et BERNAL ont cité, parmi les causes d'insuccès, la structure spéciale des amas fibrino-leucocytaires des végétations valvulaires qui, en raison de leur *défaul de vascularisation*, ne se laissent pénétrer que difficilement par le médicament en dissolution dans le sang.

D'autre part, DONZELOT fait allusion aux cas abactériens où l'absence du germe pourrait être due à une immunité

sanguine; d'après la théorie de KEFFER ; en fait, la présence d'anticorps a été prouvée à un taux élevé.

Les germes pourraient être ainsi détruits, au fur et à mesure de leur passage dans le sang, donnant ainsi une hémoculture toujours négative, mais persistant dans les tissus.

D'après ces notions, on peut se rendre compte de la *gravité des endocardites malignes à hémoculture négative* (DONZELOT), dont le germe n'offre aucune prise à la Pénicilline, alors que la forme bactérienne très vulnérable voit tous ses phénomènes infectieux et septicémiques régresser dès les premiers jours du traitement, pourvu que les doses de Pénicilline suffisent à vaincre la résistance du germe.

Cependant, malgré nos 7 formes à hémoculture positive, nous avons eu des échecs, après des améliorations très notoires. Les examens nécropsiques nous ont montré des lésions *inflammatoires éteintes*, ce qui nous démontre que le traitement institué dans les 2 cas vérifiés était correct. D'autre part, la mort est souvent survenue par complications viscérales.

V. — Causes d'échecs par complications

a) COMPLICATIONS CARDIAQUES.

D'après nos observations, c'est la complication qui a entraîné la mort, le plus fréquemment. Sur 14 cas, nous avons 11 complications par insuffisances cardiaques.

Par exemple, Mme Adri..., obs. 5, dont les valvules sigmoïdiennes étaient très lésées, a eu un an de guérison apparente. Après ce temps, elle est retournée en observation dans le service, parce qu'elle présentait des œdèmes aux membres inférieurs, indiquant une insuffisance cardiaque évolutive.

Trois jours après, elle mourait au cours d'une crise d'œdème aigu du poulmon.

La pièce anatomique nous montrait des séquelles très importantes, d'Endocardite maligne guérie, sur les valvules sigmoïdiennes.

Voici le protocole d'autopsie :

Les orifices pulmonaires mitral et tricuspidiens étaient normaux.

L'*orifice aortique* était d'aspect blanchâtre et légèrement épaissi dans l'infundibulum sus-sigmoïdien.

Une des 3 sigmoïdes avait disparu, il ne restait plus qu'un moignon linéaire en forme de bordure, dont la surface était lisse.

A l'extrémité interne de ce bord était suspendue une petite verrue allongée, dont le segment proximal, nettement pédiculisé, était dur, blanchâtre comme le reste du rebord.

Son segment distal, très adhérent à la verrue, avait l'aspect et la consistance d'un petit caillot cruorique.

Les deux autres sigmoïdes avaient l'aspect blanchâtre. Leur rebord était conservé avec un nodule d'Arantius visible mais le nid valvulaire était creusé d'une perte de substance nette au niveau de la sigmoïde interne et de 3 autres perforations sur la sigmoïde externe, dont une, comme la précédente, avait les dimensions d'un grain de blé et les deux autres étaient punctiformes.

Au-dessus de la sigmoïde décapitée, coïncidant avec l'orifice des coronaires on notait une petite saillie chondroïde de l'endartère du volume d'un grain de riz. Le reste de l'aorte était normal.

Le long de la cloison interventriculaire, aspect nacré et dépoli de l'endocarde, avec aspect blanchâtre et atrophique des piliers charnus.

M. Mar..., obs. 4, présente un cœur volumineux avec un sac péricardique modérément distendu par un épanchement hématiche de 200 cc. environ. Quant aux lésions d'endocardite, elles sont cicatricielles.

Nous donnons ici les *constatations anatomiques* « post mortem ».

L'ouverture de l'oreillette gauche ne montre aucune coagulation inflammatoire dans sa cavité ; mais révèle l'épaississement des replis valvulaires dont le rebord était dur, criant presque sous la pince, avec rétraction marquée des cordages tendineux.

On ne voyait, à la surface des replis mitraux, aucune modification.

La face infundibulaire de la grande valve présentait, entre les cordages tendineux épaissis, de petites verrucosités dures.

L'orifice aortique se présentait normal mais le bord libre des sigmoïdes était dur, épaissi, modérément éversé, de teinte hémorragique.

Une des 3 sigmoïdes présentait sur son bord libre une verrucosité à aspect de papillonne, solidement pédiculé, mais faisant saillie nettement dans la lumière de l'orifice.

Le reste de l'aorte était intact.

Nous n'avons pu avoir les pièces anatomiques des autres malades, mais nous pouvons affirmer que les phénomènes infectieux, au moment de leur mort, avaient régressé. Il ne subsistait cliniquement que des phénomènes de déficiences cardiaques intenses, précédant l'exitus.

DONZELOT et KAUFFMAN ont constaté des complications viscérales, beaucoup plus fréquentes, chez les sujets à hémoculture négative. Lorsque la défaillance cardiaque progressait après la disparition des phénomènes infectieux, la mort ne tardait plus. Mais ils n'ont pu déterminer le rôle joué par les altérations valvulaires et par l'atteinte du myocarde.

DONZELOT cite le cas de 3 de ses malades guéris de leur syndrome infectieux, dont 2 sont morts de défaillance cardiaque tardive, un et trois mois après l'arrêt de la Pénicilline, et un d'insuffisance cardiaque précoce, en cours de traitement.

L. DE GENNES et L. COURNOT font la preuve sur 37 guérisons, de 3 morts tardives dues à une *défaillance cardiaque*. A l'autopsie, on vit que toute trace d'activité du streptocoque viridans avait disparu.

A quoi est due cette insuffisance cardiaque ?

On a incriminé les fortes doses de Pénicilline.

Il est probable qu'il s'agit du réveil d'une myocardite rhumatismale.

b) COMPLICATIONS VASCULAIRES.

Chez nos malades, nous avons noté :

2 hémiplegies par thrombose cérébrale : Mme Adr... ;
M. Sic...

1 phlébite au bras chez M. Cap...

1 phlébite à la jambe chez Mme Cas...

1 embolie pulmonaire chez Mme Sav...

Ceci s'explique par la notion de maladie des parois vasculaires qu'est en réalité la *maladie d'Osler*.

MERKLEIN et WOLFF l'appellent « l'affection endothéliale ». Cette atteinte fait sa preuve en particulier dans le rein et sur le système nerveux.

D'après DONZELOT, l'atteinte neurologique est de 40 % des cas pour l'hémoculture négative ; 10,5 % pour l'hémoculture positive.

c) COMPLICATIONS RENALES.

Ces complications rénales caractérisent en particulier la forme d'endocardite à hémoculture négative.

Nous ne voulons pas dire que la forme bactérienne est préservée, mais le pourcentage que donnent DONZELOT et KAUFFMANN est de 7 % des cas seulement, alors que, dans la forme à hémoculture négative, elle apparaît dans une proportion de 46 % des cas.

Dans les formes à hémoculture négative, l'hématurie est très nette, permanente, alors que dans l'autre forme, elle est intermittente et disparaît avec le traitement à la Pénicilline.

Dans la forme à hémoculture négative, l'on a de l'hyperazotémie, une néphrite subaiguë œdémateuse, albuminurique, compliquée d'accidents neurologiques graves.

Ici, la Pénicilline n'a aucune action sur l'hématurie, alors que le processus infectieux diminue.

Ceci montre bien l'atteinte rénale autonome.

BAEHR a constaté anatomiquement des lésions de glomé-

rulo-néphrite diffuse dans 22 % des cas à hémoculture positive et 30 % des cas au « stade abactérien ».

Chez nos malades, nous observons en effet des hématuries dans 5 cas :

2 cas à hémoculture positive : M. Cap... ; Mme Cha...

3 cas à hémoculture négative : Mme Cas... ; M. Vel... ; M. Sic...

Chez les malades à hémoculture positive, après le début de la pénicillo-thérapie, les hématuries ont régressé pour faire place à l'insuffisance cardiaque terminale.

Tandis que dans les formes à hémoculture négative, les phénomènes infectieux ont régressé presque aussitôt que l'on a appliqué le traitement, sans faire changer l'intensité de l'hématurie.

L'hyperazotémie de tous ces malades, qui s'est élevée à 3 g. dans un cas, a subi une légère diminution mais sans jamais atteindre le taux normal.

Déductions thérapeutiques

De ces échecs, il faut tirer des conclusions.

1° On donnera, dans chaque cas, la dose nécessaire et suffisante (loi du tout ou rien), soit en dosant la Pénicilline et en recherchant la résistance du germe, soit par tâtonnement, en commençant par 1.000.000 U/jour et en augmentant la dose, si effet insuffisant.

2° Si le germe est nettement pénicillo-résistant, utiliser la streptomycine.

3° Toujours, on adjoindra les tonicardiaques au traitement par la Pénicilline.

4° Lui associer parfois le salicylate de soude, lorsqu'il existe des signes de réveil du R.A.A. ou lorsqu'apparaissent des signes d'insuffisance cardiaque, chez un ancien rhumatisant.

Conclusions

Arrivés au terme de cette étude, nous pouvons espérer que ce que nous avons appelé les causes d'échecs de la Pénicillothérapie dans les endocardites malignes se modifieront favorablement dans un avenir proche.

Il ne faut pas oublier que la Pénicillothérapie a transformé en très peu de temps le pronostic inexorable de l'endocardite maligne et que les observations vues sont les premières traitées ainsi.

Maintenant, par la connaissance que nous avons des facteurs devant régler la conduite du traitement, tel que :

les fortes doses de Pénicilline,

la notion de Pénicillinémie suffisante,

l'élimination restreinte,

la mesure de la résistance du germe à la Pénicilline, peut-être arrivera-t-on à diminuer les chances d'apparition des complications viscérales.

En résumé, nous pouvons dire que les échecs de la Pénicillothérapie dans les endocardites malignes sont dus :

1° A l'insuffisance de la dose quotidienne ou totale de Pénicilline ;

2° Au début trop tardif du traitement ;

3° A l'apparition des complications, vraisemblablement indépendantes de la mycothérapie :

complications cardiaques ;

» rénales ;

» vasculaires.

Pour éviter ces échecs, il est donc indispensable de faire un traitement précoce, de doser la quantité de Pénicilline, suivant la résistance du germe et les facultés d'absorption et d'élimination de l'organisme, d'y adjoindre des toni-cardiaques et parfois du salicylate de soude.

Et enfin, dans la Pénicillo-Résistance totale, utiliser la streptomycine.

Lu et approuvé

Le Président de Thèse :

P^{re} MATTEI

VU ET APPROUVÉ.

Le Doyen :

P^{re} CORNIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER N°

Aix, le 23 juin 1947.

Le Recteur :

M. GAU.

Bibliographie

- ABRAHAM, CHAIN, FLETCHER, GARDUER, HEATLEY, JENNIVES et FLOREY. — « Nouvelles observations sur la Pénicilline », *Lancet* 1941.
- BAEHR. — « Glomerular lesion of subacute bacterial Endocarditis », *Journal Exp. Medical.*
- BLOOMFIELD, RANTZ et KIRBY. — « Emploi de la Pénicilline en clinique », *J.A.M.A.* 4 mars 1944.
- BRISKIER. — « Le traitement de l'endocardite lente dite maligne et son pronostic favorable dû à la Pénicilline », 20 octobre 1945.
- J.R. BONDIA et C.C. DIETZ. — « Production of penicillinase by bacterial », *Proc. Société Expérimentale biologique et médicale*, juin 1944.
- K. H. BEYER, R. WOODWARD and others. — « The prolongation of penicillin retention in the body by means of para-aminohippuric acid », *Sciences*, août 1944.
- W B. CHRISTIE. — « Cure of streptococcus viridans endocarditis treatment with sulfonamids and neoprontosil », *Med. Rec.* 1947.
- DAWSON et HOBBS. — « Cent observations de malades traités par la Pénicilline », *J.A.M.A.*, 4 mars 1944.
- DICK. — « Endocardite d'Osler », *J.A.M.A.*, 5 septembre 1942.
- E. DONZELOT, H. KAUFMANN et J. E. ESCALLE. — « Problèmes pratiques posés par le traitement des endocardites infectieuses subaiguës » *Paris Médical*, 19 avril 1947.
- « Traitement par Pénicilline à doses massives des endocardites malignes lentes », *Congrès de Pénicilline*, 14 avril 1946. P.M. 20 juillet 1946.
- « La forme à hémoculture négative de l'endocardite infectieuse subaiguë », *Presse Médicale*, 24 mai 1947.
- L. de GENNES et L. COURNOT — « Le traitement de l'endocardite maligne lente par la Pénicilline », *Presse Médicale*, 15 septembre 1945.
- R.G. ELIS. — « Cure of subacute bacterial endocarditis with sulfa-pyridin », *Lancet* 1938.
- P. ESCUDEROS et E. MERLO. — « La esplenectomia en el tratamiento de la endocarditis lenta », *Semana Medica*, 1925.
- FRIEDMAN, MEYER, HAMBURGER et L. N. KATZ. — « Use of heparin in subacute bacterial endocarditis ». *J.A.M.A.*, novembre 1939.
- HERREL — « L'emploi clinique de la Pénicilline agent anti-infectieux d'origine biologique ; 62 cas », *J.A.M.A.*, 4 mars 1944.
- HERREL, NICHOLS et HEILMAN. — « La Pénicilline ; emploi ; indications. Diffusion et dosages, avec une analyse de 150 cas dans lesquels elle fut employée », *J.A.M.A.*, 12 août 1944.
- HOBLY, L. GLADYS, MEYER, KARL, CHAFFEE, ELEANOR, DAWSON et H. MARTIN. — « The nature and action of penicillin », *Journal Bactérien*, janvier 1943.

- HULL, R. BAYLEY et A. HOLUBEK. — « Therapy of bacterial endocarditis with massive sulfadiazin », J.A.M.A., 31 juillet 1943
- KEEFER, BLAKE, MARSHALL, LOCKWOOD et WOOD. — « La Pénicilline dans le traitement des infections », J.A.M.A., 28 août 1943.
- KELSON et WHITE — « Une nouvelle méthode de traitement de l'endocardite d'Osler », J.A.M.A., 4 novembre 1939.
- KRUIF. — « Une victoire sur un microbe qui tue », *The Reader's Digest*, mars 1945
- A. LEMIERRE, REILLY, M. MORIN et ALISON. — « Sur un cas d'endocardite maligne lente avec hémoculture négative traité sans succès par la Pénicilline ». Constatations anatomo-pathologique et bactériologiques ; Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 8 novembre 1946.
- A. LICHTWITZ et P. BERNAL. — « Les raisons des échecs du traitement de l'endocardite maligne lente par la Pénicilline », 24 août 1946, *Presse Médicale*.
- LOEWE, ROSEMBLATT, GREENE et RUSSEL. — « La thérapeutique associée Héparine-Pénicilline dans le traitement de l'endocardite d'Osler ; 7 cas successifs traités avec succès », J.A.M.A., 15 janvier 1944.
- E. LIBMAN. — « On some experience with blood culture in the study of bacterial infection », *Johns Hopkins Bulletin*, juillet 1906.
- E. LIBMAN et C.K. FRIEDBERG. — « Endocarditis », New-York, 1941.
- E. LOLOMAN. — « A study of the endocarditis lesions of subacute bacterial endocarditis », *A. J. Med. Soc.*, septembre 1912.
- Ch. MATTEI, M. AUDIER, TRISTANI. — « Endocardite maligne traitée par la Pénicilline ; mort par insuffisance cardiaque ; étude anatomique ». *Société Médicale de Marseille*, 19 décembre 1946.
- Ch. MATTEI, M. AUDIER, TRISTANI, CHARPIN. — « Endocardite maligne traitée par la Pénicilline ; guérison clinique complète maintenue depuis 14 mois ; mort brutale en insuffisance cardiaque. Vérification anatomique et cicatrisation complète des lésions végétales ». *Société Médicale de Marseille*, mai 1947.
- Ch. MATTEI, M. AUDIER et TRISTANI. — « Notes cliniques sur 23 cas d'Endocardite maligne lente, traités par la Pénicilline ». *Académie de Médecine*, juin 1947.
- MAC LEAN, MEYER et GRIFFITH. — « Héparine dans l'endocardite d'Osler », J.A.M.A., 20 novembre 1941.
- MAJOR et LEGER. — « Cure of subacute bacterial endocarditis treated with sulfalinamide and neoprontosil », J.A.M.A., 1938.
- E.K. Jr MARSHALL, A.C. BRATTON et J. LITCHFIELD. — « Soluble salt solution of sulfapyridine IV in 5 % solution », *Science*, 1938.
- WILLIAM OSLER. — « Cardiac classics », 1941.
- CHARLES A. POINDEXTER. — « The use of penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis due to streptococcus viridans », Modern concept of cardiac diseases, novembre 1944.
- D. RIESELMAN, J.A. KOLMER et D. POLOWE. — « Splenectomy in the treatment of subacute bacterial endocarditis », *Trans. Assoc. Am. Phys.*, 1936.
- SYDNEY, S. ROBIN et ROLAND AROUBERG. — « The nature of the renal lesions with the sulfonamids and its prevention with urea ».
- THOMAS, H. HUNTER M. D. et RICHARD B., *Duane, J.R.M.D. New-York*,

« Subacute Bacterial endocarditis due to gram negative Organismes », 28 septembre 1946 ; *The Journal American Medical Association*.

A.S.W. TOUROFF et H. VESSEL. — « Subacute streptococcus viridans endocarditis complication patent *Ductus arteriosus* recovery following surgical treatment », *J.A.M.A.*, 1940.

L.E. WHITHY. — « Treatment of subacute bacterial endocarditis with sulfapyridine with success », *Lancet* 1938.

P.D. WHITE. — « Heart diseases », 1932.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

